UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 1

LA STRYCHNINE
DANS LE BARBITURISME AIGU

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 29 octobre 1934

PAR

Jean-Marie-Georges BEAUMONT

Interne des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine

Né à **MONT-DE-MARSAN** (Landes), le 30 septembre 1908.

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur.....	*Président.*
LABAT, professeur.....	*Juges.*
PIÉCHAUD, agrégé.....	
FONTAN, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1934-1935. — N° 1

LA STRYCHNINE
DANS LE BARBITURISME AIGU

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 29 octobre 1934

PAR

Jean-Marie-Georges BEAUMONT

Interne des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté de Médecine

Né à **MONT-DE-MARSAN** (Landes), le 30 septembre 1908.

Examinateurs de la Thèse

MM. CAR, professeur..... *Président.*
LABAT, professeur.....
PIÉCHAUD, agrégé..... } *Juges.*
FONTAN, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR
6, Place Saint-Christoly

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

DOYEN HONORAIRE : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, SELLIER, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM. LACOSTE (Histologie).
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	CHARRIER.
id.	DUFOUR.	id.	LOUBAT.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	PIÉCHAUD.	Physique médicale	WANGERMEZ
id.	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DE GRAILLY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie	FABRE.	Pharmacie chimique	VITTE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Accouchements	PERY.		

Ophtalmologie . . . . . MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE — A MON PERE

A MA FIANCEE

A MON FRERE — A MA BELLE-SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

STAGE :

Monsieur le Professeur CARLES (1928)
Monsieur le Docteur RABERE (1928)

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur BEGOUIN (1929)
Monsieur le Professeur PAPIN (1930)
Monsieur le Professeur CRUCHET (1930)
Monsieur le Professeur MAURIAC (1931)

INTERNAT :

Monsieur le Professeur PETGES (1932)
Monsieur le Professeur LEURET (1932)
Monsieur le Professeur BEGOUIN (1933)
Monsieur le Professeur CARLES (1933)
Monsieur le Docteur DENIS (1934)
Monsieur le Professeur DAMADE (1934)

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A Monsieur le Docteur MASSIERE

Médecin des Hôpitaux.

Que je remercie bien vivement pour l'aide précieuse et si bienveillante qu'il m'a toujours apportée.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Docteur en Médecine et en Pharmacie,
Chef adjoint du Laboratoire de biologie de l'Hôpital Saint-André.

Qui a si aimablement guidé mes débuts dans l'expérimentation.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CARLES

Professeur de pathologie et de thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

C'est dans votre service que, jeune stagiaire, j'ai reçu les premières notions de clinique. J'ai eu le plaisir, cinq ans après, d'y revenir interne.

Au stagiaire, vous avez appris à aimer la Médecine. Votre grande expérience clinique et l'exemple de votre inépuisable bonté pour les malades seront toujours des guides précieux pour l'Interne devenu Praticien.

Permettez-moi de vous témoigner ma profonde gratitude et de vous exprimer mes remerciements pour l'honneur que vous me faites en présidant ce modeste travail.

LA STRYCHNINE

DANS LE BARBITURISME AIGU

INTRODUCTION

Nous avons désiré que notre thèse témoigne d'un effort personnel. Une question d'actualité, nous serions presque tenté de dire « à la mode », nous a permis de réaliser ce souhait.

C'est le 1er juin 1933 que paraissait, dans la *Gazette médicale de France*, un article de M. le Professeur Ide, de Louvain, intitulé : « Antidotisme, gardénal-strychnine ».

Dans cet article, M. Ide reprenait, en renversant les propositions, les travaux américains de Haggard et Greenberg. Ces derniers, cherchant un contre-poison à la strychnine, avaient eu des résultats tout à fait remarquables avec le gardénal; M. Ide eut l'idée d'appliquer aux intoxications par les barbituriques le traitement par la strychnine.

Il arrivait à des conclusions enthousiastes, et il écrivait : « A l'heure actuelle, on ne doit plus laisser mourir les « suicidants » au véronal, gardénal, ou autres barbituriques. »

Nous fûmes vivement intéressé par la lecture de cet article et nous nous étions proposé d'essayer la strychnothérapie dans les intoxications barbituriques.

L'occasion se présenta, deux mois après, avec la malade de l'observation I.

Les faits que nous avions observés au cours de l'évolution de cette intoxication et les réflexions que nous avait suggérées cette première observation, nous ont conduit à préciser expérimentalement quelques points plus particuliers de cet antidotisme gardénal-strychnine.

Ce serait un lieu commun de répéter que, sous de multiples influences sociales, morales, matérielles, le nombre des suicides par les barbituriques va tous les jours en augmentant, l'extrême facilité avec laquelle on se procure ces divers toxiques non réglementés favorisant grandement cette « épidémie de suicides ».

Aussi, avons-nous eu, à l'Hôpital Saint-André, grâce à l'amabilité de nos camarades de garde, que nous remercions bien vivement, un vaste champ d'expériences cliniques qui nous a permis de recueillir en moins d'un an les onze observations personnelles que nous allons rapporter.

Ces malades ont été hospitalisés : les uns dans le Service de M. le Professeur Carles, les autres dans le Service de M. le Docteur Denis, que nous remercions tout particulièrement de l'intérêt qu'ils ont bien voulu apporter à nos recherches et des conseils qu'ils nous ont toujours prodigués d'une façon si bienveillante.

Nous tenons à remercier également tous ceux qui nous ont aidé, et plus particulièrement les Sœurs des deux Services où ont été suivis nos malades.

Nous avons recueilli nous-même les observations cliniques, suivant de très près les effets de la strychnine sur nos intoxiqués.

Notre expérimentation a été faite à la Faculté, dans le Laboratoire de M. le Professeur Carles.

Nous rapportons dans ce travail les résultats de nos observations cliniques et de notre expérimentation sur le lapin et sur le chien, avec les réflexions qu'elles nous ont inspirées.

Nous n'avons nullement la prétention de faire un travail d'ensemble sur cette question à l'ordre du jour de la strychnine dans le barbiturisme; d'ailleurs, de nombreux travaux

ont déjà été publiés; nous citerons tout particulièrement les observations rapportées à la Société de médecine des Hôpitaux de Paris, les travaux de Carrière et Huriez, de la Faculté de médecine de Lille, enfin le livre de M. Charles Flandin sur l' « Intoxication par les somnifères ».

A notre avis, il est trop tôt pour faire paraître un travail d'ensemble sur cette question si controversée.

Aussi notre but est-il simplement de verser aux débats quelques observations personnelles, recueillies avec le plus grand soin, et les quelques résultats expérimentaux qui nous paraissent intéressants pour éclairer le mode d'action si curieux de l'antidotisme strychnine-gardénal.

Dans notre travail, nous apportons des faits cliniques, quelques résultats expérimentaux qui nous paraissent indiscutables, mais nous n'apportons pas d'opinion définitive ni de règle absolue pour codifier, comme le voudraient certains auteurs, le traitement des intoxications barbituriques par la strychnine.

L'article de Ide avait soulevé des enthousiasmes exagérés.

Pour avoir trop espéré, certains ont été déçus, et, de la déception au scepticisme, la pente étant rapide, sont arrivés à douter même de l'utilité de ce nouveau traitement dans les intoxications barbituriques

Pour être moins enthousiastes que celles du Professeur Ide, nos conclusions n'en seront pas moins fermes pour affirmer que la strychnine, à des doses jusque-là inusitées en thérapeutique, est une arme merveilleuse pour lutter contre les intoxications barbituriques.

PLAN

I. — Observations cliniques et Commentaires.

II. — Résultats des observations cliniques et déductions relatives à la clinique, au pronostic, à l'évolution et à la thérapeutique des intoxications barbituriques.

III — Expérimentation :

A. — Expériences sur le lapin. Résultats et commentaires.
B. — Expériences sur le chien. Résultats et commentaires.

IV. — Hypothèses relatives au mécanisme de l'action de la strychnine dans les intoxications barbituriques :

A. — Antagonisme.
B. — Phylaxie.
C. — Antidotisme

V. — Conclusions et conduite à tenir en présence d'une intoxication barbiturique.

I

OBSERVATIONS CLINIQUES ET COMMENTAIRES

Observation I.

Intoxication par le Dial (2 g. 20).
Guérison après injection de dix centigrammes de strychnine.

Jeune femme de 28 ans.

Cette malade arrive dans le coma à l'Hôpital Saint-André le *6 septembre 1933*, à 7 heures du soir, où elle est admise dans le service de M. le Professeur Carles, salle 5, lit 9.

Il s'agit d'un suicide par ingestion d'un somnifère.

On recueille à l'arrivée peu de renseignements précis : on a simplement retrouvé dans la chambre un tube de « Dial Ciba »; on ignore l'heure exacte du suicide, probablement 14 heures.

Dès son arrivée à l'hôpital, l'interne de garde fait une injection de 1 centigramme d'apomorphine, qui provoque quelques vomissements. Il n'est pas fait de lavage d'estomac, la sonde n'ayant pu être introduite.

Tonicardiaques (caféine) répétés pendant la nuit.

Nous voyons la malade le 7 *septembre*, à 9 heures.

Coma profond; pas la moindre réaction aux excitations.

Réflexes tendineux abolis. Persistance des réflexes pupillaires à la lumière.

Respiration superficielle. Légère cyanose.

Le pouls est régulier, assez bien frappé.

10 heures : Injection sous-cutanée de 10 cm^3 d'une solution de strychnine au millième (soit 1 cg.).

Cinq à six minutes après l'injection, la respiration devient plus ample. Aucune modification par ailleurs.

11 heures : Injection de 1 centigramme de strychnine (solution à 1 p. 200).

Immédiatement après la piqûre, la malade respire beaucoup mieux. La coloration du visage est normale.

Retour des réflexes rotuliens. Dans les instants qui suivent, la malade réagit aux excitations profondes (pincement de la peau au niveau de la cuisse; pincement du tendon d'Achille).

12 heures : L'état semble s'améliorer, la malade a poussé quelques gémissements inarticulés. Elle a de temps à autre quelques mouvements de déglutition.

14 heures : Il n'y a pas de changement. Injection d'un 3e centigramme de strychnine (solution au centième).

Dans les instants qui suivent, amélioration très nette.

On a tout à fait l'impression qu'on assiste au réveil d'une malade anesthésiée.

On retire par sondage 600 cm³ d'urine très claire.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 8; Io, 1.

Sérum glucosé sous-cutané. Toni-cardiaques.

Après-midi sans changement.

18 heures : La malade réagit très bien aux excitations profondes; même, la piqûre des téguments dans la région du cou provoque des déplacements de la tête.

Réflexes tendineux normaux.

De plus en plus, on a l'impression que la malade va sortir du coma.

On hésite beaucoup à faire un 4e centigramme de strychnine; finalement, on se décide pour l'abstention, mais le pronostic est optimiste et l'on pense que le réveil sera pour la nuit.

8 septembre :

9 heures : On trouve la malade dans un état alarmant.

Après une nuit relativement bonne, pendant laquelle on a pratiqué simplement des toni-cardiaques, l'état s'est brusquement aggravé vers 7 heures. La respiration est devenue à peine perceptible et la malade s'est progressivement cyanosée.

Lorsque nous la voyons, à 9 heures, le coma est profond. Il n'y a plus le moindre réflexe. Les pupilles sont en myosis; pas

de réflexes pupillaires à la lumière. La respiration est très superficielle, irrégulière; la face est violacée; la malade est véritablement asphyxique.

On décide d'essayer à nouveau la strychnine à forte dose et on injecte :

9 h. 30 : 1 centigramme de la solution au centième. Immédiatement, on note une amélioration; la respiration s'amplifie légèrement; réapparition du réflexe pupillaire à la lumière.

10 h. 30 : Injection d'un 2e centigramme de solution au centième. La respiration redevient presque normale; le pouls est bon; la coloration est meilleure; aucun réflexe tendineux.

14 heures : Pas de changement, plutôt une légère aggravation.

Le facies est de nouveau cyanosé.

Le pouls est très rapide.

Tension difficile à prendre, indice misérable.

On fait des toni-cardiaques répétés (adrénaline et éphédrine).

On injecte un 3e centigramme de strychnine (solution au centième) : pas de modification; toutefois, le pouls est redevenu meilleur.

15 heures : De nouveau, la respiration se fait superficielle et irrégulière.

On fait alors respirer à la malade, en alternant, carbogène et oxygène.

Le carbogène a pour effet immédiat de rétablir une respiration normale pendant quelques instants, mais très vite après la respiration devient à peine perceptible.

17 heures : Le coma est très profond; le pouls est de nouveau mauvais et les toni-cardiaques répétés ne le relèvent que faiblement.

L'issue fatale semble prochaine.

Devant cette situation désespérée, on décide de continuer la strychnine à haute dose.

Injection du 4e centigramme de strychnine (solution au centième) Aussitôt, la respiration devient meilleure et le facies reprend une coloration normale. Ainsi, encouragé, se décide-t-on à poursuivre la strychnine.

18 heures : Injection du 5e centigramme de strychnine. Dans les minutes qui suivent, apparition du réflexe cornéen et des réflexes rotuliens.

20 heures : Injection du 6e centigramme de strychnine. Bientôt la malade remue les jambes; elle fait entendre quelques gémissements et prononce des paroles inarticulées.

Tous les réflexes tendineux sont revenus. On obtient quelques mouvements en réponse aux excitations profondes.

Le pouls est à nouveau très bon, bien frappé.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 8; Io, 3/4.

Dans la journée, la malade a été sondée; on a retiré 500 cm³ d'urines troubles.

Elle a reçu 1 l. 500 de sérum physiologique sous-cutané.

Pendant la nuit qui suit, la situation se maintient sans changement, la malade continue à remuer les jambes spontanément et pousse de temps à autre des gémissements.

9 septembre (3e jour) :

9 heures : Nous trouvons la malade très calme; son facies est rosé, la respiration est normale.

Tous les réflexes sont normaux; on a l'impression que le réveil est proche. Toutefois, la journée se passe sans changement, et à 18 heures la malade dort toujours.

Cependant, elle réagit aux excitations, même légères; elle a quelques mouvements spontanés des paupières.

On fait à 18 heures, dans l'espoir de hâter le réveil, une injection de 1 centigramme de strychnine (solution au centième).

Dans les minutes qui suivent, la malade s'agite. Paroles encore inarticulées.

Toutefois, elle suit des yeux une lumière vive approchée de son visage.

Elle tire faiblement la langue après plusieurs commandements.

Dans la journée, on a retiré par sondage 450 cm³ d'urines très troubles; pas d'albumine.

Elle a reçu sérum physiologique et toni-cardiaques.

10 septembre (4e jour). — La nuit a été calme.

La malade remue bras et jambes, ainsi que la tête.

Elle ouvre les yeux spontanément, mais ne parle pas encore.

Elle ne se réveille complètement qu'à 15 heures. Reconnaît sa famille; crise de larmes. En somme : réveil à la *96e heure.*

11 septembre. — La malade est tout à fait réveillée. Elle peut suivre une conversation.

Se plaint de courbatures et de céphalée. Elle urine spontanément.

Tension artérielle : Mx, 12; Mn, 8; Io, 1/2.

La malade quitte le service complètement rétablie.

A noter : La température, qui était de 37° 8 à l'arrivée et de 38° le matin du 7 septembre, est montée le 7 septembre au soir à 40°, puis est revenue progressivement les jours suivants à la normale.

En résumé : Jeune femme de 28 ans; a absorbé volontairement 22 comprimés de Dial Ciba (soit 2 g. 20); a reçu en deux jours une dose de 10 centigrammes de strychnine, dont 9 en solution au centième.

Commentaires de l'observation I.

De cette observation, nous pouvons tirer les remarques suivantes :

a) Cette malade a reçu en moins de deux jours une dose considérable de strychnine sans qu'il apparaisse le moindre signe d'intoxication strychnique.

b) L'amélioration des troubles respiratoires est incontestablement un des effets constants de la strychnine que nous avons notés après l'injection de chaque centigramme, la strychnine amenant une respiration plus ample, plus régulière et faisant disparaître la cyanose.

c) Par contre, la strychnine n'a nullement relevé les chiffres de la tension artérielle (classiquement, la strychnine est hypertensive); malgré la dose considérable injectée, on avait besoin, pour remonter la tension artérielle, d'injections répétées d'adrénaline et d'éphédrine.

d) Il faut souligner que la température a atteint le soir du deuxième jour 40 degrés, ce qui, d'après certains auteurs, aurait dû faire porter un pronostic fatal.

e) La façon dont a évolué le coma est des plus instructives à suivre.

Au soir du premier jour, après 3 centigrammes de strychnine, on notait une amélioration indiscutable. Pendant la nuit, la strychnine ayant été abandonnée, la malade est retombée dans un coma profond, et on a été obligé, le deuxième jour du traitement, d'injecter 6 centigrammes, dose double de la veille.

Donc, le premier jour, excès de timidité. Il aurait fallu poursuivre les injections de strychnine d'heure en heure.

f) Enfin, remarquons que la malade a été traitée tardivement; la strychnothérapie n'ayant été mise en œuvre qu'à la dix-huitième heure.

Observation II.

Intoxication par le gardénal (4 grammes).
Mort après injection de 26 centigrammes de strychnine.

M..., 30 ans, infirmier.

Est amené à l'Hôpital Saint-André le 9 décembre 1933, à 19 heures, dans le coma, et admis dans le service de M. le Professeur Carles.

On apprend, par son entourage, qu'il a ingéré, vers midi, dans une intention de suicide, une grande quantité de gardénal (4 grammes environ, sous forme de cachets).

Il s'agit d'un homme robuste. Epileptique ancien, traité depuis trois ans par le gardénal, à la dose quotidienne de 15 centigrammes.

A son arrivée, le malade est dans un coma profond et total. Il est cyanosé.

Respiration *stertoreuse, irrégulière*, avec des *pauses* (qui, d'emblée, fait craindre une mort proche).

Pas le moindre réflexe tendineux.

Réflexes pupillaires abolis (les pupilles sont moyennement dilatées).

Le pouls est rapide (140), petit.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 8; Io, 1,5.

On décide de commencer immédiatement un traitement par la strychnine en solution concentrée au centième.

19 h. 40 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané n'amène aucune modification.

19 h. 50 : 1 centigramme de strychnine intraveineux; suivi dans quelques minutes d'une amélioration nette de la respiration, qui se régularise; cyanose moins marquée.

20 heures : 1 centigramme de strychnine intraveineux.

20 h. 30 : 1 centigramme de strychnine intraveineux.

21 heures : 1 centigramme de strychnine intraveineux.

21 h. 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané. On retire par sondage 1.100 cm³ d'urines très pâles.

22 heures : 1 centigramme de strychnine intraveineux.

En *deux heures vingt*, le malade a donc reçu 7 *centigrammes de strychnine* (solution au centième), dont 5 centigrammes par voie intraveineuse.

Le coma est toujours aussi complet.

La respiration est nettement améliorée. Elle est devenue très régulière; le malade n'est plus cyanosé.

Mais le pouls, qui s'était maintenu bon jusque-là, commence à faiblir, devient filant; tension misérable.

Adrénaline au millième, 1 cm³; coramine intramusculaire, 1 ampoule, viennent à bout de la défaillance cardiaque.

22 h. 30 : 2 centigrammes de strychnine sous-cutanés.

Les pupilles réagissent très faiblement à la lumière.

23 heures : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Toni-cardiaques (adrénaline, solucamphre).

Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 8; Io, 3.

23 h. 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Minuit : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

La situation est toujours sans changement.

10 décembre :

Minuit 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Le réflexe pupillaire à la lumière est très net.

1 heure : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Réflexe cornéen très faible.

Nouvelle défaillance cardiaque combattue par adrénaline et coramine.

1 h. 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Cinq minutes après l'injection :

Réflexe *cornéen très net;*

Réflexes *rotuliens très faibles.*

2 heures : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Conservation du réflexe cornéen; persistance des rotuliens faibles.

2 h. 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

A ce moment-là, l'état du malade paraît nettement amélioré et le pronostic qui avait été porté très sombre à l'arrivée nous semble meilleur.

La respiration est celle d'un dormeur. Il n'y a plus la moindre cyanose. Le coma est moins profond.

En *sept heures*, le malade a reçu *16 centigrammes* de strychnine en solution au centième, dont 5 centigrammes par voie intraveineuse.

De plus, il a reçu des toni-cardiaques (adrénaline : 4 cm^3; solucamphre-coramine : 3 ampoules) et du *carbogène* de temps à autre. Son état nous paraît si bon que nous le laissons sous la surveillance d'un infirmier.

De 2 h. 30 à 5 h. 30 : Le malade ne reçoit plus de strychnine. On fait simplement des toni-cardiaques.

5 h. 30 : Le malade est vu par l'interne de garde, réveillé par l'infirmier, qui a constaté une accélération et un affaiblissement du pouls.

Respiration superficielle. Cyanose. Pouls : 116.

Réflexe cornéen aboli. N'a plus aucun réflexe tendineux. Température : 39°1. On reprend la strychnine.

5 h. 30 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

De 5 h. 30 à 7 h. 30, le malade reçoit 6 centigrammes de strychnine et des toni-cardiaques sans que son état s'améliore.

Nous revoyons le malade à 7 h. 30; son état nous paraît, *d'emblée, désespéré.*

Dyspnée très marquée, avec respiration stertoreuse et pauses respiratoires.

L'auscultation des poumons montre une pluie de râles fins dans toute l'étendue des champs pulmonaires.

On fait une saignée de 600 cm³ et on injecte de l'ouabaïne intraveineuse (1/4 mg.) qui paraissent procurer pendant un court moment une légère amélioration qui ne dure pas.

On essaie à nouveau la strychnine, et en une heure le malade en reçoit 4 centigrammes sous-cutanés sans aucun résultat.

Le malade asphyxie, le pouls restera relativement bon et bien frappé jusqu'à la fin.

Le malade meurt à 8 h. 30 d'asphyxie.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, il n'a pu être fait de *carbogène dans les dernières heures, alors que son emploi nous paraissait très indiqué.*

Commentaires de l'observation II.

Ce malade, intoxiqué par 4 grammes de gardénal, est mort malgré l'injection d'une dose considérable de strychnine : 26 centigrammes (en solution au centième) en douze heures.

Bien que la strychnothérapie ait été commencée précocement, à la septième heure, à notre avis plusieurs raisons permettent d'expliquer cet échec :

a) *Une faute de technique;* la strychnine n'aurait pas dû être interrompue à 2 heures du matin. En effet, à ce moment-là, le malade présentait une amélioration indiscutable, les 16 centigrammes de strychnine qu'il avait reçus jusque-là ayant amélioré considérablement les troubles respiratoires et la cyanose. Ce malade est mort asphyxié d'œdème pulmonaire par bronchoplégie, ce qu'on aurait peut-être pu éviter

si l'on avait poursuivi la strychnine entre 2 et 5 heures du matin.

Remarquons tout particulièrement que l'infirmier chargé de surveiller le malade pendant cette période d'interruption a été trompé par l'état du pouls, qui est resté bon, alors que les troubles respiratoires devaient être manifestes, d'où l'importance de garder ces intoxiqués sous une surveillance médicale attentive.

b) *L'état du terrain* sur lequel a évolué l'intoxication : Il s'agissait d'un épileptique déjà imprégné de gardénal (il prenait, en effet, une dose quotidienne de 15 centigrammes de gardénal depuis trois ans); on peut se demander si l'apport brutal de 4 grammes de toxique sur des centres nerveux déjà saturés n'a pas amené le malade au-delà de cette dose limite où la strychnine reste sans action, quelle que soit la dose que l'on injecte.

Observation III.

Intoxication par le gardénal (1 gramme).
Guérison après injection de 1 centigramme de strychnine.

Mlle M. H..., 21 ans, est transportée dans le coma à l'Hôpital Saint-André le 31 décembre 1933, à 21 h. 30.

On a trouvé dans son sac à main un prospectus de gardénal, mais il n'a pas été retrouvé de tube vide auprès de son lit; on ignore donc la dose ingérée. La famille ne peut préciser l'heure exacte à laquelle le toxique a été pris, probablement entre 14 et 15 heures.

On l'a trouvée, à 18 heures, reposant inanimée sur son lit.

Un médecin appelé a fait une injection d'huile camphrée et de 2 milligrammes de strychnine. Elle a eu quelques vomissements.

A son arrivée, la malade est admise dans le service de M. le Professeur Carles.

Elle est dans un coma léger et réagit aux excitations.

Elle ne répond pas aux questions, mais prononce quelques paroles inarticulées.

Les réflexes pupillaires sont conservés.

Les réflexes tendineux existent.

La malade est très pâle.

Respiration superficielle. Pouls, 104.

Tension artérielle : Mx, 10,5; Mn, 7; Io, 1,5.

Température axillaire : 36° 9.

On essaie de faire un tubage gastrique, mais il est impossible de faire avaler le tube. Toutefois, on provoque ainsi un vomissement assez abondant.

On fait une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline, qui provoque une réaction assez vive de la malade au moment de la piqûre.

Devant le peu de gravité de la situation, il semble inutile de faire de la strychnine et on décide simplement de surveiller la malade.

A minuit, elle est plus éveillée; elle comprend les questions qu'on lui pose, répond par oui ou par non; elle confirme qu'elle a absorbé un tube de gardénal.

Pendant le reste de la nuit, il est fait simplement des toni-cardiaques.

Le lendemain 1er janvier : A 10 heures, on trouve la malade dans un état de torpeur beaucoup plus accentué que lors de son arrivée.

Pas de réponse aux questions.

Ne réagit pas à la piqûre des téguments.

Réflexes pupillaires très faibles.

Réflexes rotuliens abolis.

Respiration un peu difficile. Cyanose légère.

Température, 37° 5. Pouls à 100.

On fait une injection sous-cutanée de *1 centigramme de strychnine* (solution au centième).

Cinq minutes après, la malade s'agite, remue spontanément bras et jambes.

Elle ouvre les yeux, répond aux questions (d'ailleurs en articulant mal).

Dix minutes après, elle peut boire facilement.

Revue à 17 heures (Jusque-là, rien de nouveau à signaler) : La malade est bien éveillée, elle répond bien aux questions.

Réflexes normaux.

On retire par sondage 500 cm^3 d'urine.

Température, 37° 2.

Le *2 janvier* : A 9 heures, on trouve la malade beaucoup moins éveillée que la veille.

Elle est profondément endormie, pupilles en myosis.

On ne la tire de son sommeil que par de fortes excitations (pincement du tendon d'Achille, qui provoque des grognements), mais ne réagit pas à la piqûre des téguments.

Réflexes rotuliens abolis.

Toutefois, comme la respiration est très régulière et que l'état nous paraît très satisfaisant, on juge inutile de faire un 2e centigramme de strychnine et on injecte simplement du solu-camphre.

L'après-midi, à 17 heures, la malade est légèrement plus éveillée que le matin.

Toutefois, elle n'a pas *encore de réflexe tendineux.*

Elle a uriné spontanément.

Le dosage de l'urée dans le sang a donné *0 g. 16 par litre.*

Le 3 janvier, la malade est complètement éveillée. Se plaint d'une céphalée assez vive.

Les réflexes rotuliens sont revenus, mais faibles.

Elle quitte l'hôpital le 7 janvier, complètement guérie. Dosage de l'urée sanguine avant le départ : 0 g. 18.

Commentaires de l'observation III.

Cette observation nous paraît très intéressante à plusieurs points de vue :

a) Elle démontre d'une façon éclatante que toute la dose de gardénal ne se fixe pas d'emblée sur les centres nerveux. En effet, alors que la malade, dix heures après le début de son intoxication, était simplement obnubilée et somnolente, nous l'avons retrouvée le lendemain matin dans le coma avec aréflexie.

b) Il a suffi de 1 centigramme de strychnine pour tirer la malade de ce coma en moins de cinq minutes, confirmant ainsi ce qu'avait rapporté Ide. Mais remarquons que ce réveil véritablement surprenant ne se produit que dans les cas d'intoxication légère (conférer l'observation XI).

Observation IV.

Intoxication par le véronal (5 grammes).
Guérison après injection de 5 centigrammes de strychnine.

Mlle X..., 19 ans, est amenée à l'Hôpital Saint-André le 10 décembre 1933, vers 19 heures, et admise dans le service de M. le Professeur Carles.

On apprend par son ami qu'elle a ingéré vers 3 heures du matin plusieurs cachets de véronal dans le but de se suicider. Aucun renseignement précis sur la dose absorbée.

La malade est dans le coma depuis quinze heures environ.

Un médecin appelé une heure avant l'admission à l'Hôpital a pratiqué une injection de caféine.

A son arrivée, la malade est dans le coma complet.

L'examen pratiqué par l'interne de garde montre que :

Les pupilles sont en myosis.

Tous les réflexes sont abolis.

Il y a incontinence d'urine.

Le pouls est à 110.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 5; Io, 1.

19 h. 30 : Injection sous-cutanée de 1 centigramme de strychnine (solution au centième). Solucamphre, 10 cm³.

20 h. 30 : Caféine, 1 cm³. Solucamphre, 10 cm³.

22 heures : La malade a plusieurs mouvements spontanés. Elle réagit à la piqûre au moment de l'injection des toni-cardiaques.

23 heures : On fait 1 centigramme de strychnine sous-cutané, suivi de mouvements spontanés.

Pendant le reste de la nuit, on fait simplement des toni-cardiaques.

Nous voyons la malade le *lundi matin 11 décembre*, à 9 heures : Nous la trouvons dans un coma léger, mais qui est cependant beaucoup plus accentué que la veille au soir à 23 heures. Il n'y a plus de mouvements spontanés.

Les pupilles sont en myosis, ne réagissent pas à la lumière.

Tous les réflexes tendineux sont abolis.

La respiration est régulière, légèrement stertoreuse. La malade est un peu cyanosée.

Le pouls est bien frappé.

La matinée se passe sans modification très importante. Toutefois, à 11 heures, la respiration est beaucoup moins bonne, très superficielle, la cyanose s'est accentuée.

11 h. 15 : On fait *1 centigramme de strychnine* sous-cutané.

Quelques minutes après, mouvements spontanés. Réactions aux excitations des téguments.

Respiration ample. Bonne coloration.

12 h. 15 : Malade de nouveau dans le coma. Aucun réflexe; plus de réaction à la piqûre et au pincement.

1 centigramme de strychnine sous-cutané. Trois minutes après, la malade s'agite, essaie de s'asseoir sur son lit. Grognements inarticulés. Réflexes rotuliens abolis.

14 heures : *1 centigramme de strychnine* sous-cutané, suivi d'agitation, de cris inarticulés, de réflexes rotuliens.

Au bout d'un quart d'heure, retombe dans un sommeil profond dont on arrive toutefois à la tirer par de fortes excitations.

C'est ainsi qu'on peut lui faire boire quelques gorgées de liquide.

16 heures : La malade continue à dormir profondément, mais, après quelques excitations, mouvements spontanés, tire la langue au commandement, ouvre les yeux.

Les réflexes rotuliens sont vifs.

Il n'est pas fait d'autre strychnine.

On retire par sondage 600 cm^3 d'urines.

12 décembre. — La nuit a été calme. Le matin, la malade est dans le même état que la veille au soir, état qui persiste sans changement toute la journée du 12 décembre.

Il n'est pas fait d'autre strychnine.

13 décembre. — A midi, la malade est presque complètement réveillée.

Dans la soirée, elle répond bien aux questions et raconte sa tentative de suicide.

Quitte l'hôpital trois jours après, entièrement guérie. Depuis son réveil, s'est plainte de céphalée assez vive.

A l'arrivée la *température* (axillaire) est de 37° 1.

Le 11 décembre : matin, 38° 2; soir, 39° 2.

Le 12 décembre : matin, 37° 1; soir, 37° 9.

Le 13 décembre : matin, 38°; soir, 37°.

Le 14 décembre : matin, 37°; soir, 37°.

Dosage d'urée (13 décembre) : 0 g. 18 par litre.

Analyse d'urine : Rien d'anormal.

A noter la quantité d'urée élevée dans l'urine : 27 grammes par litre et 29 grammes au second examen.

D'après les renseignements donnés par la malade à son réveil, on peut évaluer à *5 g. 50 environ la dose de véronal absorbé.*

Il s'agit d'une fille de mœurs légères, spécifique, en traitement, qui présente depuis quelque temps une crise de dépression mélancolique avec idée de suicide. A son départ, la malade se promet de renouveler sa tentative de suicide.

Revue quinze jours après, la malade ne se plaint d'aucun trouble, son état psychique est meilleur.

Nota. — Elle a renouvelé sa tentative de suicide le 19 avril 1934 avec du gardénal (Cf. obs. VII).

Commentaires de l'observation IV.

a) Remarquons tout d'abord qu'il a suffi d'une dose de strychnine de 5 centigrammes pour combattre avec succès une intoxication grave par une dose importante de véronal;

b) La malade a été vue tardivement (15e heure), ce qui avait fait porter d'emblée un pronostic réservé, vu la profondeur du coma;

c) On n'a pas continué la strychnine systématiquement et

on s'est arrêté dès que les réflexes rotuliens sont revenus en permanence;

d) Nous avons noté également dans cette observation l'effet bienfaisant et constant de la strychnine sur les troubles respiratoires;

e) Notons enfin que la température axillaire au soir du deuxième jour a atteint un chiffre très élevé, 39° 2, bien que l'intoxication ait évolué vers la guérison.

Observation V.

Intoxication par le gardénal (8 grammes).
Guérison après injection de 20 centigrammes de strychnine.

M. X..., 42 ans, est arrivé à l'Hôpital Saint-André le 13 mars, à 10 heures du matin. Il a ingéré, dans l'intention de se suicider, le contenu de 4 tubes de gardénal (soit 80 comprimés à 10 centigrammes) une demi-heure avant son arrivée.

Le malade est aussitôt admis salle 14, dans le service de M. le Professeur Carles.

Il arrive dans la salle en marchant soutenu par deux camarades, il présente une démarche nettement ébrieuse.

Il est souriant et fume une cigarette. Il raconte, avec une parole légèrement embarrassée, son histoire et annonce qu'il va mourir.

On fait aussitôt une injection d'apomorphine et on donne 1 gramme d'ipéca *per os*. On n'arrive pas à faire avaler le tube de Fauchet au malade qui se défend.

Quelques minutes après, vomissements peu abondants dans lesquels on reconnaît quelques débris de comprimés.

Progressivement, le malade tombe dans une torpeur qui va en s'accentuant. Demi-heure après, il est endormi. Respiration régulière. Conservation des réflexes. Pouls régulier sans tachycardie.

10 h. 45 : On décide de commencer la strychnine et on injecte : *1 centigramme de strychnine* (en solution au centième) intraveineux.

Pas de réaction. Aucune modification dans l'état du malade.

11 h. 15 : Le malade est maintenant dans le coma complet.

Pupilles en myosis. Réflexes abolis.

Strychnine, *1 centigramme intraveineux.*

La tension artérielle est très basse, le pouls est filant. Le malade est très pâle.

On fait des toni-cardiaques :

Adrénaline, 2 milligrammes. Coramine, 1 ampoule intramusculaire.

Le pouls revient meilleur.

Dix minutes après le deuxième centigramme de strychnine, les réflexes sont vifs. La respiration est régulière et ample.

11 h. 45 : Etat sans changement.

Sommeil profond. Réflexes faibles.

Strychnine, 1 centigramme sous-cutané.

Adrénaline, 1 ampoule.

13 h. 30 : Malade profondément endormi. Respiration régulière du dormeur.

Bonne coloration du facies.

Pouls régulier à 70.

Tension artérielle : Mx, 10; Mn, 6; Io, 1,5.

Réflexes rotuliens vifs. Réflexe cornéen positif.

Le malade réagit à la piqûre.

On ne fait pas de strychnine.

17 heures : Le malade est plus éveillé. Prononce des paroles inarticulées, bredouillantes. Tire la langue au commandement.

Réflexes rotuliens vifs.

Le malade peut boire, avec une gêne cependant pour la déglutition.

18 heures : Le malade est agité. Mouvements spontanés. Tombe du lit.

On est obligé de lui mettre la camisole de force.

Paroles inarticulées. Réflexes vifs.

On retire par sondage vésical 450 cm³ d'urine.

Pendant la nuit, le malade ne reçoit pas de strychnine, on injecte simplement des toni-cardiaques.

Mardi 14 mars. — A 9 heures, on trouve le malade profondément endormi. Réflexes rotuliens très faibles.

Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.

Légère réaction.

11 h. 15 : 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

11 h. 45 : Malade toujours profondément endormi.

1 centigramme de strychnine sous-cutané.

L'état du malade paraît très bon, mais il est toujours endormi.

14 heures : Situation sans changement.

Adrénaline, 1 ampoule. Sérum physiologique, 1 litre.

Pendant l'après-midi, le malade dort profondément; il est beaucoup moins éveillé que la veille.

18 heures : Sommeil profond.

Respiration stertoreuse. Pupilles en myosis. Réflexe cornéen aboli. Réflexes rotuliens très faibles.

On injecte *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

18 h. 30 : Réflexe cornéen revenu.

Sommeil moins profond.

Strychnine, 1 centigramme.

Dans les minutes qui suivent, quelques mouvements spontanés.

On retire par sondage vésical 1 litre d'urine.

18 h. 45 : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

Légère réaction à la piqûre.

Mouvements spontanés de la tête et des membres.

20 heures : Malade beaucoup plus éveillé, presque conscient. On arrive à distinguer quelques paroles.

22 h. 30 : Sommeil profond.

Strychnine, 1 centigramme sous-cutané.

Dans les minutes qui suivent, le malade exécute quelques mouvements spontanés.

Paroles bredouillantes.

Nuit calme, pendant laquelle on ne fait que des toni-cardiaques et pas de strychnine.

15 mars. — A 8 h. 30, malade profondément endormi.

Réflexes pupillaires abolis.

Réflexes rotuliens très faibles.

Strychnine, 1 centigramme sous-cutané.

Pas de réaction.

8 h. 45 : *Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.*

Sans changement.

9 h. 30 : *Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.*

Réactions faibles. Le malade pousse quelques grognements, mais il reste endormi.

11 h. 30 : *Injection sous-cutanée de 1 centigramme de strychnine.*

2 heures : Situation sans changement.

Strychnine, 1 centigramme.

4 h. 30 : *Strychnine, 1 centigramme.*

5 h. 30 : *Strychnine, 1 centigramme.*

5 h. 45 : *1 nouveau centigramme de strychnine* amène enfin quelques mouvements spontanés.

6 h. 15 : *Strychnine, 1 centigramme.*

Malade plus éveillé. Réagit un peu à la piqûre.

Le malade a uriné dans le lit.

7 h. 45 : *Strychnine, 1 centigramme.*

L'état se maintient bon. Respiration régulière. Très bon pouls.

Nuit calme.

16 mars. — A 9 heures du matin, on trouve le malade bien éveillé. Il parle et se fait comprendre.

Légère confusion. Sort de plus en plus de sa torpeur.

Dans la journée, on fait une seule injection *de 1 centigramme de strychnine.*

17 mars. — Le malade est sauvé.

Il est tout à fait lucide.

Ne se plaint ni de céphalée, ni de vertige.

Par la suite, rien à signaler, si ce n'est une profonde asthénie. Se plaint les jours suivants d'une insomnie totale.

Quitte l'hôpital complètement guéri.

La température est toujours restée au-dessous de 38°, entre 37° et 37°5, sauf le 15 mars, où elle a atteint 38°.

Examens complémentaires :

Dosage de l'urée sanguine (par litre) :

13 mars	0,23
14 mars	0,18
15 mars	0,29
16 mars	0,26
19 mars	0,17

Urines. — L'examen quotidien des urines n'a rien montré d'anormal.

Sang. — Numération globulaire et formule leucocytaire :

	Globules rouges	Globules blancs
	—	—
13 mars	4.000.000	17.600
14 mars	5.000.000	11.200
15 mars	4.200.000	10.000
16 mars	4.900.000	12.800
19 mars	4.380.000	20.800
20 mars	4.000.000	10.800

Commentaires de l'observation V.

a) Ce malade a pris une très forte dose de gardénal, et bien qu'il en ait vomi une petite quantité, il est certain que plusieurs grammes ont été absorbés.

Il a reçu une dose totale de 20 centigrammes de strychnine répartis de la façon suivante (19 centigrammes en trois jours) :

13 mars, 3 centigrammes;
14 mars, 7 centigrammes;
15 mars, 9 centigrammes;
16 mars, 1 centigramme.

On est frappé de la progression des doses de strychnine nécessaires pour maintenir le malade dans un état satisfaisant.

Cette constatation semble bien prouver qu'une partie du gardénal absorbé ne se fixe pas d'emblée sur les centres nerveux, mais serait mise en réserve probablement dans le foie et dans le sang, d'où il est libéré progressivement et par vagues successives.

b) Remarquons que ce malade a été mis en traitement d'une façon très précoce, puisque nous avons assisté à l'installation du coma. En une heure, il est passé de l'ivresse barbiturique au coma total, malgré l'injection intraveineuse de 1 centigramme de strychnine.

Malgré la précocité de la strychnothérapie, nous n'avons pas obtenu le réveil complet et définitif signalé par Ide dans ses observations.

c) Soulignons l'intérêt de la recherche des réflexes rotuliens réapparus après le deuxième centigramme de strychnine intraveineux, à partir de ce moment-là nous n'avons plus utilisé que la voie sous-cutanée; les injections n'ont pas été faites systématiquement, mais plus ou moins rapprochées, suivant l'état du malade. En procédant ainsi, on doit, à notre avis, éviter l'apparition de tout accident strychnique.

d) Remarquons enfin que nous avons fait rechercher systématiquement la numération globulaire et la formule leucocytaire, qui nous ont donné de telles variations quotidiennes qu'il ne nous semble pas que l'on puisse en tirer la moindre déduction au point de vue pronostic.

Observation VI.

Intoxication par le gardénal (6 grammes).
Guérison après injection de 4 centigrammes de strychnine.

X..., 33 ans, cultivateur, entre le 19 février 1934, à 16 heures, salle 19, dans le service du Docteur Denis.

Il a pris par ingestion, à 14 heures, 60 comprimés de gardénal à 10 centigrammes, soit un total *de 6 grammes de gardénal.*

A son arrivée dans le service, le malade est somnolent, obnubilé,

répond avec difficulté aux questions; il est en état d'ivresse barbiturique sans agitation.

Vision trouble. Réflexes musculaires normaux. Réflexes tendineux très nettement diminués.

On procède immédiatement à un lavage d'estomac, qui provoque des vomissements bilieux, dans lesquels on reconnaît quelques débris de comprimés.

Un quart d'heure après son admission, le malade reçoit *1 centigramme de strychnine par voie intramusculaire (solution au centième).*

17 heures : Le malade est très agité. On est obligé d'utiliser la camisole de force pour le maintenir.

Il se plaint de diplopie.

Les réflexes oculaires sont normaux.

Les réflexes tendineux sont abolis.

Puis, progressivement, le malade tombe dans une torpeur très marquée.

18 heures : *1 centigramme de strychnine.*

19 heures : Malade somnolent, mais que l'on peut éveiller. Réflexes nettement plus vifs qu'à son entrée.

20 h. 30 : La torpeur s'est accentuée, et le malade est dans le coma, ne répond plus aux questions.

Tous les réflexes (y compris les réflexes pupillaires) sont abolis.

Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.

Dans les instants qui suivent, le malade semble plus éveillé, il prononce quelques mots, demande à boire.

Revu à minuit, état stationnaire.

Les réflexes tendineux restent faibles.

20 février. — Le matin, on trouve le malade toujours somnolent, mais non pas comateux. Les réflexes tendineux sont toujours faibles.

La journée se passe sans modification.

17 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

Dans les instants qui suivent : agitation. Le malade veut se lever et on le maintient avec peine dans son lit.

Il n'est pas refait d'autre strychnine.

Le lendemain 21 février, le malade est réveillé. Il se plaint de céphalée.

Notons que la température n'a pas dépassé 37° 5.

Par la suite, guérison normale.

Quitte l'hôpital au bout de huit jours.

En somme, pour une intoxication par 6 grammes de gardénal, le malade a reçu 4 centigrammes de strychnine en solution au centième en vingt-quatre heures.

Il n'est jamais tombé dans un coma complet, et la strychnine, qui n'a pas été faite systématiquement, mais à la demande, lorsque le malade nous paraissait plus somnolent et que les réflexes disparaissaient, semble avoir empêché la production du coma complet.

Commentaires de l'observation VI.

Soulignons la faible dose de strychnine (4 centigrammes) relativement à la forte dose de gardénal (6 grammes).

Nous voyons ici encore tout l'intérêt qu'il y a à ne pas faire la strychnine systématiquement, mais à la demande.

Remarquons enfin qu'il est impossible de savoir à l'avance la dose de strychnine qu'on sera obligé d'injecter et qu'en tout cas on ne peut penser à établir, comme auraient voulu le faire certains auteurs, une sorte de barème qui indiquerait les quantités de strychnine à injecter par rapport aux doses de toxique absorbé.

Observation VII.

Intoxication par le gardénal (4 grammes).
Guérison après injection de 22 centigrammes de strychnine.

Mlle X... est amenée dans le coma à l'Hôpital Saint-André, le 19 avril 1934, dans la matinée, à 11 h. 30.

On a trouvé près de son lit deux tubes vides ayant contenu des comprimés de gardénal à 10 centigrammes.

On pense que l'ingestion remonte au cours de la nuit, la malade ayant été vue rentrer chez elle à minuit.

Il s'agit de la jeune femme de l'observation IV, qui avait déjà fait une tentative de suicide par ingestion de véronal au mois de décembre.

A son arrivée, la malade est admise dans le service de M. le Docteur Denis.

Coma complet. Respiration stertoreuse, légère cyanose.

Abolition totale des réflexes tendineux, ni réflexe cornéen ni pupillaire.

Pouls régulier à 80.

Tension artérielle : Mx, 19; Mn, 8.

11 h. 45 : On injecte *1 centigramme de strychnine* en solution au centième par voie intraveineuse.

Dix minutes après, on note le retour des réflexes rotuliens.

12 heures : Injection sous-cutanée de *1 centigramme de strychnine*. Dans les instants qui suivent, la malade fait quelques mouvements, elle réagit à la piqûre. Les réflexes rotuliens sont plus vifs. Réflexe cornéen positif.

12 h. 30 : Les réflexes cornéen et rotuliens sont de nouveau abolis. Injection de *1 centigramme de strychnine* sous-cutané, suivie de la réapparition immédiate des réflexes rotuliens.

Quelques mouvements spontanés. La malade pousse des cris inarticulés.

13 heures : *Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.* ..

Le pouls étant plus faible et accéléré, on fait une injection d'adrénaline sous-cutanée.

14 heures : De nouveau, abolition de tous les réflexes.

Injection sous-cutanée de *2 centigrammes de strychnine.*

Dans les minutes qui suivent, mouvements spontanés. Les réflexes rotuliens réapparaissent très vifs.

16 heures : Malade toujours profondément endormie. La respiration est régulière, les réflexes rotuliens existent.

Injection de 1 centigramme de strychnine sous-cutané, suivie de mouvements. La malade essaie de se redresser dans son lit, on peut arriver à la faire boire. La température rectale est de 39 degrés.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7.

Légère congestion de la base droite.

Etant donnée la chute de la tension artérielle, on fait injecter de l'adrénaline à plusieurs reprises.

19 heures : La malade est de nouveau plongée dans un sommeil profond. Les réflexes sont abolis. *Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.*

Immédiatement, réapparition des réflexes rotuliens.

Le pouls est meilleur.

Tension artérielle : Mx, 14; Mn, 7.

21 heures : Sommeil profond. Réflexes rotuliens faibles.

Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.

Pendant la nuit, on fait faire des injections de solu-camphre toutes les deux heures.

A minuit et à 4 heures du matin, injections de *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

20 avril. — A 9 heures, nous trouvons la malade toujours profondément endormie. Les réflexes rotuliens sont abolis.

Réflexe cornéen positif.

Incontinence d'urine.

Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme.

Dans les instants qui suivent, la malade commence à parler, elle peut boire.

Réflexes rotuliens vifs.

12 heures. — La torpeur s'est accentuée. La malade ne réagit plus aux excitations. Réflexes rotuliens abolis.

Injection de 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

1 heure : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

2 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

3 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

4 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

5 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

6 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

7 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

Malgré ces injections de strychnine répétées, la situation reste sans changement, c'est-à-dire torpeur accentuée.

Le pouls est bon. La respiration régulière.

Le dosage de l'urée sanguine, pratiqué dans la journée, a donné 0 g. 17 par litre.

Température, 37° 5.

Incontinence d'urine.

La situation reste sans changement pendant la soirée.

Nous revoyons la malade à minuit. La torpeur est moins prononcée.

Après *1 nouveau centigramme de strychnine sous-cutané*, la malade s'agite dans son lit, elle peut boire.

Paroles inarticulées.

Il n'est pas refait d'autre strychnine pendant la nuit.

Toni-cardiaques toutes les deux heures.

21 avril. — A 9 heures, nous trouvons la malade endormie.

Respiration régulière.

Pas de cyanose.

Les réflexes rotuliens sont absents.

On fait une injection sous-cutanée de *1 centigramme de strychnine*.

Quelques instants après, la malade parle, elle arrive à se faire comprendre, cependant ce n'est pas encore le réveil complet.

12 heures : La malade est éveillée, les réflexes rotuliens étant faibles, on fait *une nouvelle et dernière injection de strychnine de 1 centigramme.*

Dans l'après-midi, la situation reste sans changement.

La malade est obnubilée, somnolente.

On injecte simplement des toni-cardiaques.

Température, 37° 5.

22 avril. — La malade est complètement réveillée, elle se plaint de céphalée et de vertiges.

Par la suite, la guérison se fait normalement.

La malade quitte l'hôpital au bout d'une semaine, complètement rétablie.

Commentaires de l'observation VII.

a) En somme, la malade a été mise en traitement par la strychnine à la douzième heure; elle se trouvait dans un état grave, coma complet et troubles respiratoires.

Signalons une fois de plus l'excellent résultat de la strychnine sur ces troubles respiratoires, remarquons que, dès le premier centigramme intraveineux, il y a eu une amélioration incontestable (sans que l'on puisse toutefois parler du réveil quasi miraculeux rapporté par Ide), avec retour des réflexes rotuliens.

Dès ce moment-là, nous n'avons plus utilisé la voie intraveineuse inutile et qui aurait pu être dangereuse.

b) Il est intéressant de noter une fois de plus l'évolution du coma en plusieurs temps, les reprises succédant à une période d'amélioration.

c) Enfin, si nous rapprochons cette observation de l'observation IV, qui intéresse la même malade (intoxication au mois de décembre par 5 grammes de véronal), il est curieux de voir combien les doses de strychnine nécessaires ont été différentes. Alors que la première fois, il avait suffi de 5 centigrammes de strychnine en deux jours pour amener le réveil, il a été nécessaire cette fois-ci d'injecter dans le même temps 22 centigrammes de strychnine pour une intoxication par une dose de toxique sensiblement égale à la première.

D'où impossibilité de formuler des règles précises, puisque, pour la même personne, il a fallu des doses variant de 1 à 4.

Notons encore que, dans cette observation, la température a atteint le soir du premier jour 39 degrés, malgré l'évolution vers la guérison.

Observation VIII.

Intoxication par le gardénal (2 grammes).
Guérison après injection de 5 centigrammes de strychnine.

Mlle X..., 25 ans, est amenée dans le service de M. le Docteur Denis le 13 février, à 19 heures.

Elle a ingéré à 14 heures 20 comprimés de gardénal à 10 centigrammes.

A son arrivée, la malade est légèrement somnolente; toutefois, elle répond bien aux questions.

Le facies est bien colôré.

La respiration est régulière. Le pouls est bien frappé.

Nous ne jugeons pas utile de commencer le traitement par la strychnine, nous faisons faire à la malade des toni-cardiaques et nous la gardons en surveillance.

Nous la revoyons à 9 heures le soir, la somnolence s'est exagérée progressivement et ce n'est que difficilement et par de fortes excitations qu'on tire la malade de sa torpeur.

Les réflexes rotuliens existent, mais faiblement.

10 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané* ramène les réflexes rotuliens vifs.

Pendant la nuit, à 1 heure du matin et à 4 heures, *injection de 1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

Toni-cardiaques toutes les deux heures.

14 février. — A 9 heures, nous trouvons la malade endormie, mais d'un sommeil presque normal, d'où on peut la tirer par de fortes excitations.

Toutefois, dans le courant de la journée, on fait à plusieurs reprises *de la strychnine par 1/2 centigramme, en tout 2 centigrammes.*

15 février : La malade est complètement réveillée, se plaint de céphalée et de vertiges.

Quitte l'hôpital le 20 février complètement guérie.

En somme, intoxication légère par 2 grammes de gardénal, il n'y a jamais eu de coma très prononcé.

La malade a reçu une dose totale de 5 centigrammes de strychnine en vingt-quatre heures.

Les injections n'ont pas été faites systématiquement, mais simplement lorsque la torpeur s'exagérait et que les réflexes disparaissaient.

On a sûrement ainsi évité le coma plus marqué.

D'où, dans les cas légers, ne pas se précipiter pour faire de la strychnine : attendre et surveiller.

Observation IX.

Intoxication par le gardénal (3 grammes).
Guérison après injection de 8 centigrammes de strychnine.

Mlle X..., 17 ans, est amenée dans le coma à l'Hôpital Saint-André, le 20 janvier 1934, à 15 heures. Elle est admise d'urgence dans le service de M. le Docteur Denis.

Cette jeune fille aurait avalé vers midi le contenu de 2 tubes de gardénal.

A son arrivée dans le service, l'interne de garde fait injecter des toni-cardiaques.

La torpeur allant en s'accentuant, il fait pratiquer, à 15 h. 30 et à 16 heures, deux injections de 5 milligrammes de strychnine.

Nous voyons la malade à 17 heures.

Sommeil très profond.

Respiration superficielle. Facies cyanosé.

Réflexes pupillaires positifs, réflexes rotuliens faibles.

Pouls, 70. Température, 36° 6.

Tension artérielle : Mx, 11; Mn, 7; Io, 1.

A 17 h. 30 : *Injection de 1 centigramme de strychnine en solution au centième.*

Adrénaline sous-cutanée, 1 milligramme.

Etat sans changement.

7 heures : Facies cyanosé, respiration irrégulière avec pauses Pouls rapide, 120. Réflexes rotuliens abolis.

On injecte 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Quelques minutes après, légère agitation, la malade essaie de s'asseoir sur son lit. Vomissements bilieux.

7 h. 30 : Réflexes rotuliens abolis, *injection de 1 centigramme de strychnine sous-cutané,* qui amène quelques mouvements spontanés, des paroles bredouillantes et incompréhensibles.

9 heures : Malade toujours endormie, mais sommeil peu profond. dont on peut la tirer facilement. Elle ouvre les yeux et tire la langue au commandement.

Vu le bon état, il n'est pas refait de strychnine. Et la malade, qui est surveillée attentivement pendant la nuit, reçoit simplement des toni-cardiaques toutes les deux heures.

21 janvier : Le matin, nous trouvons la malade endormie. Pas de réaction aux excitations. Réflexes rotuliens abolis.

10 heures : *1 centigramme de strychnine sous-cutané.*

Dans les instants qui suivent, la malade ouvre les yeux. Mouvements spontanés. Elle parle, on arrive à la comprendre.

Elle se plaint de ne pas y voir.

Pendant la journée, l'état reste stationnaire.

Torpeur et obnubilation.

17 heures : La torpeur étant plus marquée, les réflexes rotuliens abolis, on *injecte 1 nouveau centigramme de strychnine sous-cutané,* suivi d'agitation. La malade parle et se plaint de ne pas y voir.

Les réflexes rotuliens sont très vifs.

Pendant la nuit, toni-cardiaques. Il n'est pas refait de strychnine.

22 janvier. — A 9 heures, malade beaucoup moins éveillée que la veille au soir. Elle repose inerte dans son lit, aucune réaction à la piqûre. Les réflexes rotuliens sont abolis. *Strychnine sous-cutanée, 1 centigramme,* suivi de mouvements spontanés. Dix minutes après la piqûre, les réflexes rotuliens sont réapparus, la malade urine spontanément.

Journée sans modification.

17 heures : On retrouve la malade endormie, les réflexes rotuliens abolis. *Injection de 1 centigramme de strychnine sous-cutané*, qui tire la malade de sa torpeur, elle se plaint de vertiges.

Pendant la nuit, injection de toni-cardiaques toutes les deux heures.

23 janvier. — On trouve le matin la malade beaucoup plus éveillée, elle répond facilement aux questions, elle se plaint toujours de vertiges, mais n'accuse plus de troubles visuels.

Les réflexes rotuliens sont normaux. Il n'est plus refait de strychnine.

Dans la soirée, la malade est complètement réveillée.

Notons que la température n'a pas dépassé 37° 5.

Le dosage de l'urée sanguine a donné les résultats suivants :

22 janvier, 0 g. 34;
23 janvier, 0 g. 43;
24 janvier, 0 g. 46;
25 janvier, 0 g. 20.

La malade quitte l'hôpital complètement guérie au bout de huit jours.

En somme, cette jeune fille a reçu, pour une intoxication importante par le gardénal, une dose de strychnine de 8 centigrammes en deux jours.

Remarquons une fois encore que la strychnine n'a pas été faite systématiquement d'heure en heure, ce qui nous aurait entraîné à une dose beaucoup plus considérable, tout à fait inutile, mais qu'elle a été injectée suivant les besoins en tenant compte de l'état de la malade, mais plus particulièrement de la respiration et des réflexes rotuliens.

Il faut noter l'amaurose transitoire dont s'est plainte cette jeune fille et qui a été signalée par divers auteurs dans des cas d'intoxication barbiturique.

Observation X.

Intoxication par le gardénal (6 grammes environ).
Mort après injection de 1 g. 31 de strychnine.

Mme X..., 40 ans, est transportée le 25 avril 1934 à l'Hôpital Saint-André, à 23 heures, dans le coma complet.

Elle est admise, salle 21, dans le service de M. le Docteur Denis.

L'interne de garde recueille peu de renseignements de la part de la famille; toutefois, il apprend que l'on a retrouvé trois tubes vides ayant contenu des comprimés de gardénal à 10 centigrammes auprès du lit de la malade.

On ne sait pas à quelle heure exactement le toxique a été ingéré, mais on pense que le suicide remonte à au moins vingt-quatre heures.

Nous voyons la malade demi-heure après son entrée dans le service.

Coma profond. Carus. Respiration très irrégulière, avec pauses respiratoires.

Pouls filant; d'emblée, l'état paraît très grave et nous portons un pronostic des plus réservés.

Nous commençons immédiatement le traitement par la strychnine, et l'on injecte à 23 h. 30 le premier centigramme de strychnine intraveineux.

En deux heures, on injecte 16 centigrammes de strychnine par voie intraveineuse. D'abord de cinq en cinq minutes, puis de quart d'heure en quart d'heure.

Adrénaline, 4 milligrammes. Solu-camphre, 15 cm^3.

A 1 heure du matin, après ces deux heures de traitement, nous avons la satisfaction de voir l'état de la malade très nettement amélioré.

La respiration est ample et très régulière. Le facies est rosé; le pouls est excellent; réflexes cornéen et tendineux positifs.

La malade a fait quelques efforts pour vomir; elle pousse quelques grognements.

A ce moment-là, nous reprenons espoir, et le pronostic est plus favorable.

La strychnine est continuée pendant toute la nuit. Elle reçoit 1 centigramme de strychnine sous-cutané à 2 heures, 3 heures, 4 h. 30, 6 h. 30, 8 heures, sans que son état subisse de modification.

26 avril. — Nous retrouvons à 9 heures du matin la malade profondément endormie.

Les réflexes rotuliens existent faiblement, le réflexe cornéen est positif, l'état nous paraît moins bon que lorsque nous avions quitté la malade à 1 heure du matin.

On poursuit la strychnine systématiquement pendant toute la matinée, on injecte 1 centigramme de strychnine sous-cutané à 9 heures, 9 h. 30, 10 heures, 10 h. 30, 11 heures, 11 h. 30 et midi.

A midi, malgré cette strychnothérapie intensive, aucune modification dans l'état de la malade, qui dort toujours d'un sommeil très profond. Toutefois, le facies est rosé et la respiration régulière est celle d'un dormeur.

On décide de poursuivre régulièrement les injections de strychnine, et on injecte 1 centigramme sous-cutané à : 12 h. 15, 12 h. 30, 13 heures, 13 h. 30, 14 heures, 14 h. 30, 15 heures, 15 h. 30, 16 heures, 16 h. 30, 17 heures, 17 h. 30, 18 heures, 18 h. 30.

L'après-midi se passe sans changement. Le sommeil est toujours aussi profond, la respiration est régulière, le réflexe cornéen reste positif, les réflexes rotuliens sont positifs par intermittence.

Il y a de temps à autre quelques réactions de défense aux fortes excitations.

Pendant la journée, on a injecté des toni-cardiaques à plusieurs reprises (adrénaline, coramine, solu-camphre). Sérum glucosé sous-cutané, 1 l. 500.

17 heures : La température axillaire est de 38° 4.

La malade a été sondée à deux reprises dans la journée (450 cm^3 le matin et 350 cm^3 le soir).

Pendant la soirée et pendant la nuit, on poursuit régulièrement les injections de strychnine sous-cutanées à la dose de 1 centi-

gramme par injection. Entre 19 heures et 9 heures du matin, la malade reçoit 10 centigrammes de strychnine.

27 avril. — A 9 heures du matin, nous retrouvons notre malade toujours dans le coma aussi profond.

Température axillaire, 39 degrés. Tous les réflexes sont abolis. On continue la strychnine et l'on injecte 1 centigramme sous-cutané à 9 heures, 9 h. 30, 10 heures, 10 h. 30, 11 heures, 11 h. 30.

A 11 h. 30, il se produit brusquement une aggravation dans l'état de la malade, elle se cyanose, la respiration est très superficielle et irrégulière, le pouls est filant.

De 11 h. 30 à 12 h. 30, nous injectons 5 centigrammes de strychnine sous-cutanés.

A ce moment-là, l'état paraît amélioré, les réflexes rôtuliens sont vifs, la malade pousse quelques grognements, elle présente quelques réflexes de déglutition, toutefois on ne peut arriver à la faire boire.

Pendant les premières heures de l'après-midi, on continue les injections systématiques de strychnine et, de 12 h. 30 à 16 heures, on injecte 9 nouveaux centigrammes de strychnine.

A 16 heures, l'état est très grave. La malade est très cyanosée, respiration irrégulière et stertoreuse. Les poumons sont encombrés de râles d'œdème pulmonaire, l'état nous paraît désespéré.

Nous pratiquons une saignée de 500 cm^3.

On injecte ouabaïne intraveineuse, 1/4 de milligramme. On fait respirer à la malade du carbogène.

A 17 heures, l'état paraît s'être légèrement amélioré.

Toutefois, la respiration est toujours très superficielle.

De 17 heures à 17 h. 30, on injecte par voie sous-cutanée 9 centigrammes de strychnine.

A 17 h. 30, de nouveau, l'état paraît très grave. On a l'impression que la malade va mourir. Température, 40 degrés.

Malgré tout, nous continuons la strychnine et nous utilisons la voie intraveineuse et intramusculaire.

De 17 h. 30 à 19 h. 30, elle reçoit ainsi 26 centigrammes de strychnine.

A ce moment-là, il semble y avoir de nouveau une légère amé-

lioration. La respiration est plus régulière. Il n'y a plus de râle trachéal, le réflexe cornéen est de nouveau positif.

Nous reprenons espoir, et, de 19 heures à 23 heures, elle reçoit 21 centigrammes de strychnine par voie sous-cutanée.

On a continué les inhalations de carbogène.

A 23 heures, le mieux semble s'être maintenu.

A minuit, situation sans changement.

On injecte par voie intraveineuse 5 centigrammes de strychnine dans 200 cm^3 de sérum glucosé à 47 p. 1.000.

De minuit à 7 heures du matin, la malade reçoit encore 5 centigrammes de strychnine.

28 avril. — A 7 heures du matin, le coma est toujours aussi profond. Etant donnée la dose considérable de strychnine injectée (1 g. 31), nous décidons d'interrompre la strychnothérapie.

D'ailleurs, nous considérons la situation comme désespérée. Le facies est franchement mauvais, la température axillaire est de 41 degrés.

La malade meurt à 10 heures du matin de collapsus cardiaque.

Commentaires de l'observation X.

En somme, il s'agit d'une intoxication par le gardénal, 6 grammes environ; traitée avec insuccès par une dose considérable de strychnine (1 g. 31).

Pouvons-nous trouver une explication à cet échec?

On peut invoquer évidemment le retard avec lequel la strychnothérapie a été commencée, puisqu'il y avait au moins vingt-quatre heures que la malade s'était intoxiquée lorsqu'elle fut amenée à l'hôpital.

On pourrait invoquer également, avec juste raison semble-t-il, le terrain sur lequel a évolué l'intoxication; en effet, des renseignements donnés par la famille, il résulte que cette femme avait des antécédents pathologiques très chargés. Quoi qu'il en soit, nous pensons que nous nous sommes trouvé en présence d'un de ces cas analogues à ceux que

nous avons rapportés dans notre expérimentation où la dose limite de toxique était franchie, ce qui explique l'échec de notre thérapeutique.

Observation XI.

Intoxication par le Sonéryl (1 g. 50).
Guérison après injection de 2 centigrammes de strychnine.

Mme X..., 33 ans, a absorbé, au cours d'un accès de dépression mélancolique, 15 cachets à 10 centigrammes de sonéryl, à 16 heures, le 19 mai 1934.

Elle arrive à l'Hôpital deux heures après, elle est admise dans le service de M. le docteur Denis.

Nous voyons la malade à 18 h. 30; torpeur accentuée; respiration régulière, facies légèrement cyanosé, les réflexes tendineux et le réflexe cornéen sont positifs.

Le pouls est régulier, la tension artérielle de : Mx, 13; Mn, 7. Température de 36° 9.

Etant donné le bon état de la malade, nous ne voyons pas la nécessité de commencer la strychnothérapie, et on décide d'attendre en la laissant sous surveillance.

Nous revoyons la malade à 21 h. 30 : la torpeur s'est nettement accentuée, les réflexes sont absents, il n'y a plus aucune réaction aux excitations, la respiration est beaucoup plus superficielle.

Etant donnée l'aggravation manifeste, nous injectons 1 centigramme de strychnine sous-cutané.

Une minute après, la malade ouvre les yeux, elle peut s'asseoir dans son lit, elle demande à boire, elle parle distinctement, les réflexes rotuliens sont revenus, mais faibles. La malade est encore somnolente, obnubilée et se remet à dormir dès qu'on cesse de lui parler.

A 22 heures, une heure après la situation est sans changement, sommeil peu profond, mais, étant donnée la faiblesse des réflexes rotuliens, on injecte 1 deuxième centigramme de strychnine, qui rend la malade beaucoup plus éveillée.

Elle accuse tout d'abord pendant quelques instants une amaurose qui dure un quart d'heure environ, puis qui est suivie de diplopie avec vertiges et sensation d'ivresse.

La malade est presque lucide, elle s'exprime facilement, nous raconte ses malheurs et sa tentative de suicide.

Elle urine spontanément (800 cm^3).

La nuit est très bonne, on injecte des toni-cardiaques toutes les deux heures; le lendemain matin, nous retrouvons la malade somnolente, mais ne jugeons pas utile de refaire de strychnine.

La malade reste obnubilée pendant la journée.

Le lendemain, elle est complètement réveillée et se plaint simplement d'une très vive céphalée.

En somme, il s'agit d'une intoxication légère qui a été guérie par une très faible dose de strychnine.

Cette observation est vraiment la seule qui soit comparable à celle de Ide, où « 1 centigramme de strychnine, dit-il, suffit à réveiller complètement le malade, qui s'assied dans son lit et confesse sa tentative de suicide ».

Mais remarquons bien qu'il s'agit d'une intoxication légère par une faible dose de toxique et que, d'autre part, nous avons vu cette malade seulement trois heures après l'ingestion du sonéryl.

II

RESULTATS DES OBSERVATIONS CLINIQUES DEDUCTIONS RELATIVES A LA CLINIQUE, A L'EVOLUTION, AU PRONOSTIC ET A LA THERAPEUTIQUE DES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

A. — *Résultats.*

Numéros des observations	Nature du toxique	Doses du toxique	Résultats	Doses de strychnine injectées
I.....	Dial	2 g. 20	Guérison	0 g. 10
II.....	Gardénal	4 g.	Mort	0 g. 26
III.....	Gardénal	1 g.	Guérison	0 g. 01
IV.....	Véronal	5 g.	Guérison	0 g. 05
V.....	Gardénal	8 g.	Guérison	0 g. 20
VI.....	Gardénal	6 g.	Guérison	0 g. 04
VII.....	Gardénal	4 g.	Guérison	0 g. 22
VIII.....	Gardénal	2 g.	Guérison	0 g. 05
IX.....	Gardénal	3 g.	Guérison	0 g. 08
X.....	Gardénal	6 g.	Mort	1 g. 31
XI.....	Sonéryl	1 g. 50	Guérison	0 g. 02

Sur les 11 intoxications traitées par la strychnine, nous avons eu :

9 guérisons et 2 décès.

Si nous classons nos observations suivant la nature du toxique, nous trouvons :

8 intoxications par le gardénal;
1 intoxication par le dial;
1 intoxication par le véronal;
1 intoxication par le sonéryl.

Remarquons enfin que, sur 11 malades traités, nous trouvons 8 femmes et 3 hommes; c'est d'ailleurs à cette forte proportion en faveur des femmes qu'arrivent la plupart des auteurs.

B. — *Déductions.*

Déductions cliniques.

1° Tous nos malades ont pu être traités par la strychnine parfois à dose considérable, sans jamais présenter le moindre signe d'accidents strychniques; non seulement ils n'ont jamais eu de convulsions, mais nous n'avons jamais observé la moindre raideur.

2° Dans toutes nos observations, nous avons noté le bon effet de la strychnine sur les troubles bulbaires, et en particulier sur les troubles respiratoires, la respiration devenant ample et régulière après chaque injection de strychnine.

Aussi avons-nous été très surpris de trouver dans le livre de M. Flandin une conclusion opposée : « En revanche, écrit-il, la strychnine agit peu sur les troubles respiratoires, la dyspnée, les irrégularités du rythme persistent habituellement pendant le traitement. »

3° Par contre, la strychnine ne nous a paru avoir aucune action sur la tension artérielle. Cette constatation nous a surpris dès le début, car, classiquement, la strychnine est considérée comme hypertensive; or, dans aucune de nos observations, et malgré les doses, parfois très élevées, de strychnine, nous n'avons noté le relèvement de la tension artérielle; au contraire, à diverses reprises, nous avons été obligé, pour lutter contre le collapsus cardiaque, d'utiliser très largement les toni-cardiaques (caféine, solu-camphre, coramine, et surtout l'adrénaline).

4° Nous avons toujours suivi avec beaucoup d'intérêt l'action de la strychnine sur les divers réflexes. Nous avons noté son action constante et régulière sur le retour des réflexes tendineux, du réflexe rotulien en particulier. C'est cette

recherche systématique du réflexe rotulien qui nous a servi de guide précieux pour poursuivre ou, au contraire, interrompre les injections de strychnine. A notre avis on peut injecter la strychnine par voie intraveineuse jusqu'au retour du réflexe rotulien, mais, à partir de ce moment-là, il faut agir avec la plus grande prudence, ne plus faire d'injections systématiques, et utiliser la voie sous-cutanée.

Par contre, l'action de la strychnine sur les réflexes oculaires nous a paru beaucoup plus irrégulière et sans grand intérêt.

Au point de vue sanguin, nous avons fait pratiquer pour quelques-uns de nos malades le dosage systématique de l'urée sanguine. Le taux de l'urée semble augmenter sensiblement au plus fort de l'intoxication, pour revenir ensuite rapidement à un chiffre normal.

Déductions relatives à l'évolution.

Lorsqu'on suit l'évolution des comas barbituriques, on est frappé de constater que beaucoup de sujets qui ne sont soumis à aucun traitement présentent des améliorations spontanées, suivies de reprises de coma profond.

De même, et plus nettement chez les sujets traités par la strychnine, il existe des périodes pendant lesquelles une conscience relative reparaît : le malade remue spontanément les membres, peut parfois exécuter un ordre très simple ou tenter de parler; on pense que cette amélioration annonce le début du réveil. Mais au bout d'un temps variable, si on arrête les injections de strychnine, toute conscience est de nouveau abolie, la motricité disparaît, et le malade retombe dans un sommeil aussi profond qu'auparavant. Tous nos malades pour lesquels, après une amélioration manifeste, la strychnine a été cessée ont été retrouvés quelques heures après de nouveau dans le coma.

Tout se passe comme si la totalité du toxique ne se fixait pas d'emblée sur les centres nerveux; il semble bien qu'il

se produise des vagues successives d'imprégnation toxique du névraxe. Le barbiturique semble, au moment de son absorption, se fixer pour une part sur le bulbe et l'encéphale, et, pour une autre part importante, en d'autres points de l'organisme, pour être cédé ultérieurement et venir, par fractions successives, imprégner les centres nerveux.

Cette interprétation paraît confirmée par des recherches toxicologiques : on sait, en effet, que si les composés barbituriques se fixent électivement sur les cellules des hémisphères cérébraux et du bulbe, ils se fixent également sur le foie et dans le sang, où les hématies en sont imprégnées plus que le plasma.

De ces considérations sur l'évolution des comas barbituriques, il résulte cette conclusion pratique qu'il ne faut pas cesser brusquement les injections de strychnine, dès que l'on obtient une première amélioration, et croire que le malade est réveillé, sans quoi on s'expose à la surprise désagréable qui nous est arrivée au début, de trouver, le lendemain matin, le malade dans un état grave, alors que nous l'avions laissé la veille au soir à demi réveillé.

Déductions relatives au pronostic.

De nos observations, il ne semble pas que nous puissions tirer des éléments d'un grand intérêt au point de vue pronostic.

Certains auteurs ont donné une importance capitale, les uns à la température, les autres à la formule leucocytaire, d'autres enfin, et les plus nombreux, semblent attacher une très grande importance à la précocité de la strychnothérapie.

Or, il est des cas fébriles qui guérissent parfaitement.

S'il est vrai que tous nos intoxiqués décédés ont eu des températures élevées, la réciproque n'est pas exacte, et, parmi nos intoxiqués qui ont guéri, nous avons noté des températures de 39 et 40 degrés.

Au point de vue de l'heure à laquelle on commence la strychnine, rien de formel non plus. Certes, il vaut bien mieux voir les malades précocement, et il semble bien que plus le traitement est précoce, plus on devrait avoir de succès; toutefois, remarquons que le malade de l'observation II est mort bien qu'ayant été vu précocement et que, par contre, d'autres de nos malades ont guéri qui avaient été mis en traitement tardivement, l'un à la quinzième et l'autre à la dix-huitième heure.

Quant à la numération globulaire, nous n'y attachons personnellement aucune valeur, des variations considérables du nombre et de la nature des leucocytes pouvant être observées d'un jour à l'autre.

Il nous semble qu'au point de vue pronostic l'élément capital est bien la réaction individuelle.

Réaction individuelle qui dépend pour une part de l'état du terrain, il est indiscutable que c'est avec les sujets jeunes et non tarés que l'on obtient les meilleurs résultats, mais, d'autre part, il existe pour chaque individu une dose toxique limite au-dessus de laquelle le poison provoquera la mort, quel que soit le traitement mis en œuvre.

C'est cet élément, d'ailleurs inconnu, qui, à notre avis, domine le pronostic.

Nous n'avons pas l'intention d'aborder ici la discussion des doses minima, mortelles pour l'homme, des divers barbituriques.

Chaque auteur donne une dose différente; il est incontestable que des individus sont morts après ingestion d'une faible dose de barbiturique (1 gramme et même moins) et que d'autres ont parfaitement survécu à une dose supérieure à 10 grammes.

En réalité, si ces variations existent, il faut bien remarquer qu'elles sont plus apparentes que réelles.

Qui dit quantité de toxique ingérée ne dit pas quantité de toxique absorbée. En effet, beaucoup de malades vomissent; d'autre part, l'absorption par la muqueuse digestive

n'est sûrement pas la même pour chaque individu, et, pour le même individu, elle dépend de plusieurs facteurs : état de la digestion, nature du liquide qui a servi à avaler les comprimés.

C'est ainsi que l'alcool, en particulier, semble avoir un rôle de protection vis-à-vis des barbituriques (voir travail de Carrière). Nous avons suivi un jour une malade qui avait été amenée à l'Hôpital Saint-André après ingestion d'une quantité importante de gardénal; elle avait pris en même temps un verre d'eau-de-vie; cette femme n'a présenté à aucun moment le moindre signe d'intoxication barbiturique.

Déductions thérapeutiques.

A l'heure actuelle, nous pensons qu'en présence d'une intoxication barbiturique, il faut toujours mettre en œuvre la strychnothérapie, mais sans précipation, sans faire d'injections systématiques, sans chercher à atteindre des chiffres « records ».

Dans les intoxications légères (faible dose de toxique, bon état du malade), attendre et surveiller, et ne faire la strychnine que si cela devient nécessaire.

Dans les intoxications graves, ne pas perdre de temps, commencer immédiatement les injections de strychnine, les premiers centigrammes par voie intraveineuse, puis, dès le retour des réflexes rotuliens, par voie sous-cutanée, à la dose de 1 centigramme par injection, non pas systématiquement, mais à la demande.

Au point de vue des doses, il ressort de nos observations une variabilité extrême; on ne peut en tirer de règle fixe, il n'est rien de mathématique.

C'est ainsi qu'il nous a fallu pour la même malade, à quelques mois d'intervalle, des doses de strychnine quatre fois plus importantes pour une intoxication par une dose sensiblement égale de poison.

Jusqu'à quelle dose faut-il injecter la strychnine ? Nous

sommes frappé de voir, dans notre tableau récapitulatif, que nous avons fait les plus fortes doses de strychnine aux malades pour lesquels nous avons eu un échec (26 centig. et 1 g. 31).

D'où nous serions tenté de conclure qu'il faut arrêter la strychnine si, au bout de quelques centigrammes, il ne s'est pas manifesté une amélioration très nette et indiscutable. Toutefois, on ne peut donner cette règle, car, si on se rapporte à la très belle observation de Mme Bertrand Fontaine, publiée dans les *Bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, numéro du 26 novembre 1933, on voit que l'auteur a été obligée d'injecter une dose considérable de strychnine pour arriver à combattre une intoxication par une dose massive de véronal.

Donc, dans l'impossibilité d'arriver à dégager une règle précise, nous poursuivrons les injections de strychnine aussi longtemps qu'il sera nécessaire, en tenant compte de l'état du malade, en faisant le bilan exact des divers signes cliniques sans nous décourager, même si, malgré nos efforts, nous devons arriver à un échec.

III

EXPERIMENTATION

A. — *Expériences sur le lapin.*

Notions préliminaires.

Nous avons choisi le lapin comme animal d'expérience et nous avons opéré sur des lapins de poids moyen (2 kilos environ).

Comme produits injectés, nous avons utilisé :

d'une part, le gardénal sodique (ampoule de 20 centigrammes de la Maison Poulenc);

d'autre part, une solution de sulfate de strychnine au millième.

Technique expérimentale.

Toutes nos injections ont été faites par voie intraveineuse (dans la veine marginale de l'oreille).

Afin d'éviter le choc qui se produit inévitablement chez le lapin après des injections intraveineuses pratiquées sans précaution, et qui se termine souvent par la mort immédiate de l'animal, nous avons toujours observé les règles suivantes :

1° Tous les produits toxiques injectés ont été additionnés d'une certaine quantité de sérum glucosé isotonique, tiède;

2° La durée des injections n'a jamais été inférieure à dix

minutes, le mélange étant poussé lentement, très régulièrement.

Grâce à ces précautions, nous avons évité la mort par choc de nos lapins, alors que nos premiers animaux, injectés avec le toxique froid, non dilué dans du sérum, mouraient de choc en une minute.

Calcul des doses.

Nous avons pris pour base les résultats rapportés dans le traité de pharmacodynamie spéciale de Zunz.

Nous y trouvons les chiffres suivants :

1° Pour la strychnine : dose minima mortelle pour le lapin, par voie intraveineuse, de 0 mg. 2 à 0 mg. 5 par kilo d'animal.

Nous avons donc considéré que la dose de strychnine de 0 mg. 6 par kilo d'animal était sûrement mortelle, ce que nous avons d'ailleurs vérifié sur plusieurs lapins (lapin n° 1 A, lapin n° 2 A, lapin n° 3 A, lapin C, lapin D et lapin E).

La dose de 0 mg. 6 par kilo est indiscutablement mortelle, la mort étant foudroyante.

2° Pour le gardénal, Zunz donne les chiffres suivants :

Dose de sommeil : 7 centigrammes de gardénal par kilo injectés par voie intraveineuse provoquent un sommeil de deux heures environ.

Nous avons obtenu avec cette dose un sommeil peu profond (lapin n° 1 B), aussi avons-nous injecté des doses de gardénal toujours supérieures. Nous n'avons pas essayé de déterminer la dose minima mortelle, recherche qui nous était inutile.

Première série d'expériences.

Le mélange « in vitro » gardénal-strychnine est-il inactif ? ou plus exactement : *Est-il possible de neutraliser réciproquement « in vitro » du gardénal et de la strychnine de telle façon que le mélange soit inactif ?*

Nous avons mélangé *in vitro* une dose mortelle de strychnine, toujours la même (0 mg. 6 par kilo), avec des doses de gardénal variant de 8 à 17 centigrammes par kilo, doses anesthésiques; nous avons injecté le mélange ainsi obtenu au lapin et étudié les diverses manifestations présentées par l'animal après cette injection.

Signalons qu'il s'est presque toujours produit, au moment du mélange *in vitro* gardénal-strychnine, un léger précipité blanchâtre qui disparaissait en moins d'une minute par simple agitation, le mélange injecté étant toujours parfaitement limpide avec les doses indiquées précédemment.

Lapin n° 1 A.

Poids, 2 kg. 010.

Injection de 1 mg. 2 de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé isotonique, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Injection intraveineuse poussée lentement (dix minutes). Pas d'incident jusqu'à la fin de l'injection. Quelques secondes après, crise convulsive généralisée, opisthotonos.

Le lapin meurt en une minute et demie après une série de convulsions.

Lapin n° 2 A.

Poids, 1 kg. 750.

Injection de 1 milligramme de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Injection poussée très lentement; dès la fin de l'injection, crise de convulsions intenses, mort de l'animal après trois minutes et demie de convulsions généralisées.

Lapin n° 3 A.

Poids, 2 kg. 300.

Injection de 1 mg. 4 de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Injection poussée lentement en dix minutes; trente secondes après la fin de l'injection : opisthotonos, convulsions généralisées, mort en quarante-cinq secondes; absolument foudroyante.

Lapin C.

Poids, 2 kg. 780.

Injection de 1 mg. 7 de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Dès le huitième centimètre cube de l'injection poussée lentement, le lapin présente des convulsions généralisées, opisthotonos, mort en une minute, sans que l'on ait injecté la quantité totale de strychnine.

Lapin D.

Poids, 2 kg. 750.

Injection de 1 mg. 6 de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Avant la fin de l'injection, convulsions généralisées, mort foudroyante en trente secondes.

Lapin E.

Poids, 1 kg. 600.

Injection de 1 mg. de sulfate de strychnine au millième dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 0 mg. 6 par kilo d'animal.

Mort en trois minutes au cours d'une crise de convulsions généralisées.

En résumé : 6 lapins injectés avec une solution de sulfate de strychnine au millième par voie intraveineuse à la dose de 0 mg. 6 de strychnine par kilo d'animal sont morts foudroyés; nous sommes donc bien autorisé à considérer la dose de 0 mg. 6 par kilo comme mortelle pour le lapin.

Lapin 5 A.

Poids, 2 kg. 500.

Mélange *in vitro* :

Gardénal sodique, 20 centigrammes;
Sulfate de strychnine à un millième, 1 mg. 5.

Pas de précipité.

Soit :

Gardénal, 8 centigrammes par kilo;
Strychnine, 0 mg. 6 par kilo.

Sérum glucosé tiède, 10 cm³.

15 heures : Injection intraveineuse poussée en dix minutes. Aucune réaction pendant la durée de l'injection.

Une minute après : Strychnisme aigu : deux crises convulsives avec opisthotonos; durée, une minute et demie.

Après la crise : dyspnée, tachycardie.

Dix minutes après : Lapin couché sur le flanc, raideur de la colonne vertébrale. Paralysie complète du train postérieur. Ne peut se tenir en équilibre et retombe sur le flanc.

Vingt-cinq minutes après : Le lapin se redresse spontanément, se tient sur ses pattes. Pattes arrière en extension complète et parésie du train postérieur (légers mouvements des pattes quand on tient le lapin par les oreilles).

Mange une feuille de chou. Le lapin a très soif et boit de l'eau avec avidité.

Le lendemain : Lapin normal.

Plus de parésie; se déplace normalement.

Par la suite, *survie normale*.

En résumé :

Avec quelques accidents de *strychnisme aigu*, le lapin a supporté le mélange, par kilo, de :

0 mg. 6 de strychnine;
8 centigrammes de gardénal,

soit :

dose sûrement *mortelle* de strychnine,
avec une dose *anesthésique faible* de gardénal.

Lapin n° 6 A.

Poids, 1 kg. 750.

Mélange *in vitro* :

Gardénal sodique, 30 centigrammes;
Sulfate de strychnine à un millième, 1 mg. 05.

Léger précipité blanc qui se dissout très rapidement.

Dose par kilo d'animal :

Gardénal, 17 cg. 1;
Strychnine, 0 mg. 6.

On ajoute au mélange 20 cm³ de sérum glucosé.

Injection poussée très lentement (un quart d'heure), sans incident.

A la fin de l'injection, le lapin se couche sur le flanc.

Pas de convulsion. Pas de paralysie. Réflexes très vifs.

Demi-heure après : Lapin couché sur le flanc. Pas de dyspnée. Il essaie de manger par intervalle sa feuille de chou, quelques bouchées, puis abandonne. Troubles de l'équilibre.

Quarante-cinq minutes après : Lapin profondément endormi. N'a plus de réflexes, à la percussion, ni du museau, ni des membres.

Respiration, 34 par minute. Redresse la tête après de fortes excitations. Ne s'intéresse plus à la feuille de chou.

Une heure après : Sommeil profond. Respiration, 25 par minute.

Revu le lendemain matin : Le lapin est réveillé. Se tient sur ses pattes. Pas de trouble de l'équilibre. A mangé abondamment pendant la nuit. Pas de paralysie.

Vingt-quatre heures après l'injection : Tout à fait normal.

Par la suite, *survie normale.*

En résumé :

Dose mortelle de strychnine + Dose anesthésique forte de gardénal.

Pas d'accident strychnique. Le lapin a eu un sommeil profond, mais moins accentué, moins comateux que le lapin n° 1 B. Pas de troubles de l'équilibre au réveil.

Lapin n° 7 A.

Poids, 1 kg. 900.

Mélange *in vitro* :

Gardénal sodique, 24 centigrammes.

Solution de sulfate de strychnine à un millième, 1 mg. 15.

Léger précipité qui se solubilise aussitôt.

Soit, par kilo d'animal, une dose de :

Gardénal, 12 cg. 5;

Strychnine, 0 mg. 6.

Sérum glucosé, 20 cm³.

Injection poussée lentement (un quart d'heure) sans incident. Dans les minutes qui suivent, aucune manifestation. *Pas de convulsion.* Pas de perte d'équilibre.

Les *réflexes* (percussion du museau et des masses musculaires des membres) sont beaucoup moins vifs que pour le lapin n° 6 A.

Demi-heure après : Le lapin commence à dormir; s'est couché sur le flanc.

Deux heures après : Sommeil profond d'où on ne peut le tirer par de fortes excitations.

Six heures après : Lapin profondément endormi. Troubles de l'équilibre (ne peut se tenir sur ses pattes).

Réflexe cornéen positif. Pas de troubles respiratoires.

Refuse la feuille de chou.

Vingt-quatre heures après : Lapin normal.

Survie normale.

En résumé :

Dose mortelle de strychnine + Dose anesthésique moyenne de gardénal.

Pas d'accident strychnique. Sommeil profond, mais moins

accentué que pour le lapin n° 6 A (en particulier s'est endormi beaucoup moins rapidement).

Lapin n° 8 A.

Poids, 2 kg. 700.

Mélange *in vitro* :

Gardénal sodique, 30 centigrammes;
Solution de sulfate de strychnine à un millième, 1 mg. 6.

Léger précipité qui disparaît.

Soit, par kilo d'animal, une dose de :

Gardénal, 11 centigrammes;
Strychnine, 0 mg. 6.
Sérum glucosé, 20 cm³.

Injection en dix minutes, poussée sans incident. A la fin de l'injection, le lapin n'a pas de réaction; mange une feuille de chou.

Pendant les cinq minutes qui suivent, rien d'anormal. Puis, brusquement, accidents strychniques (précédés de réflexes extrêmement vifs).

Crise convulsive légère, sans opisthotonos, de courte durée (30 secondes).

Après quoi, le lapin reste fatigué, somnolent; *pas de paralysie.*

Une heure après : Lapin profondément endormi.

Une forte excitation provoque des mouvements; pas de dyspnée.

Vingt-quatre heures après : Lapin normal.

Survie normale.

En résumé :

Dose mortelle de strychnine + Dose anesthésique moyenne de gardénal.

Résultat : Strychnisme atténué, *sans paralysie.*

Deuxième série d'expériences.

Lapin n° 1 B.

Poids, 2 kg. 050.

Injection de 35 centigrammes de gardénal sodique dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de 17 centigrammes de gardénal par kilo d'animal.

Pendant l'injection, poussée très lentement dans la veine, le lapin s'agite, crie, et on est obligé de s'interrompre à deux reprises.

Dès la fin de l'injection, le lapin se couche sur le flanc, profondément endormi; abolition des réflexes cornéens.

Trois heures après, le lapin est véritablement comateux; respiration superficielle très ralentie (19 respirations par minute).

Vingt-quatre heures après, le lapin est réveillé; il présente seulement quelques troubles de l'équilibre et ne tient sur les pattes qu'avec difficulté. Pas de paralysie.

Quarante-huit heures après, lapin normal.

Par la suite, survie sans incident.

Lapin n° 2 B.

Poids, 2 kg. 480.

Injection de 20 centigrammes de gardénal sodique dilué dans 10 cm³ de sérum glucosé, soit :

une dose de gardénal de 8 centigrammes par kilo d'animal.

Injection intraveineuse poussée très lentement, sans incident.

Pendant les trois premières minutes, pas de réaction; l'animal mange sa carotte normalement. Progressivement le lapin s'arrête de manger, puis s'affaisse sur le flanc.

Au bout d'un quart d'heure, il est endormi. Respiration ralentie. Réflexes très diminués.

Au bout d'une heure, le lapin est complètement endormi; toutefois sommeil peu profond, dont on peut le tirer par de fortes excitations; il essaie de se redresser, mais ne peut tenir sur ses pattes.

Une heure et quart après le début de l'expérience, on injecte au lapin, par voie intraveineuse, une solution de sulfate de strychnine au millième.

Sulfate de strychnine, 1 mg. 5;
Sérum glucosé, 10 cm³,

soit *0 mg. 6 de strychnine par kilo d'animal.*

On pousse l'injection très lentement. Après le troisième centimètre cube, le lapin présente trois ou quatre secousses convulsives des pattes arrière, qui obligent de suspendre l'injection. Au bout de deux minutes, l'animal étant redevenu calme, on reprend l'injection, et on injecte les 7 cm³ restants sans incident ni réaction.

Une minute après : accidents de strychnisme aigus, opisthotonos, convulsions généralisées; on pense que l'animal va mourir.

Après trois périodes de crises convulsives, le lapin se redresse, mais il ne peut se maintenir sur ses pattes. Il ne présente ni raideur ni parésie du train postérieur.

Trois heures après, l'animal présente une paralysie du train postérieur avec pattes en extension et de la torpeur.

Le lendemain matin, on trouve l'animal sur ses pattes; il a mangé pendant la nuit; il n'y a aucune paralysie.

Par la suite, survie normale.

En somme, ce lapin n° 2 B, qui avait reçu une dose anesthésique faible de gardénal de 8 centigrammes par kilo, a très bien supporté, malgré l'apparition de quelques accidents de strychnisme passagers, l'injection de la dose de sulfate de strychnine de 0 mg. 6 par kilo, dose sûrement mortelle.

Il est donc indiscutable que l'injection de gardénal a protégé le lapin contre la dose mortelle de strychnine.

Commentaires.

Cette dernière expérience avec le lapin n° 2 B, qui a reçu, avant les injections de strychnine, une dose anesthésique de gardénal, nous place dans une situation analogue à celle que nous rencontrons en clinique.

Nous pouvons en tirer quelques remarques importantes .

Bien que la strychnine ait été commencée précocement (une heure après l'injection de gardénal), nous n'avons nullement obtenu ce que signale Ide, c'est-à-dire un retour brusque à l'état normal avec réveil complet.

Au contraire, dès l'injection des premiers milligrammes de strychnine, sont apparus des accidents convulsifs.

Donc, on peut arriver à surajouter une intoxication strychnique sans que l'animal ait présenté le moindre signe de réveil.

D'où le danger des injections intraveineuses, qui provoquent un apport beaucoup trop brutal.

Nous verrons plus loin que nous avons fait les mêmes remarques au cours de nos expériences sur le chien.

Conclusions et commentaires des expériences sur le lapin.

Des expériences précédentes, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° La dose de strychnine de 0 mg. 6 par kilo d'animal injectée par voie intraveineuse est une dose sûrement mortelle pour le lapin (lapins 1 A, 2 A, 3 A, C, D, E).

2° Les doses de gardénal sodique variant de 8 centigrammes à 17 centigrammes par kilo injectées par voie intraveineuse sont des doses allant de l'anesthésie légère à l'anesthésie complète, presque comateuse (lapins 1 B et 2 B).

3° Le mélange *in vitro* gardénal sodique et solution de sulfate de strychnine au millième, aux doses employées dans nos expériences, est un mélange parfaitement limpide et injectable.

Signalons que, au point de vue chimique, nous avons déterminé :

pH du gardénal sodique = 8,5;
pH de la solution de strychnine = 4,5;
pH du mélange gardénal-strychnine (aux doses indiquées pour le lapin 8 A) = 8,3.

Donc le pH de ce mélange est alcalin, beaucoup plus que celui du sang.

4° L'injection au lapin du mélange *in vitro* d'une dose sûrement mortelle de strychnine à une dose anesthésique variable de gardénal ne provoque jamais la mort de l'animal.

Cette injection est suivie de réactions variables de la part du lapin, suivant la quantité de gardénal mélangée à la dose constante de strychnine.

Ces réactions du lapin sont les suivantes :

a) Pour une dose de gardénal anesthésique faible : Accidents immédiats de strychnisme aigu (lapin 5 A);

b) Pour une dose de gardénal anesthésique forte : Pas d'accidents strychniques, mais barbiturisme (lapin 6 A);

c) Pour une dose de gardénal anesthésique moyenne : Soit strychnisme très atténué (lapin 8 A), soit barbiturisme atténué (lapin 7 A).

Jamais le lapin n'est resté indifférent, et il ne nous a pas été possible de trouver des doses telles que le mélange injecté ne provoque pas plus de réaction que l'injection de sérum glucosé par exemple.

Donc : On ne peut pas parler de neutralisation chimique *in vitro;* le mélange ne se montre jamais inactif.

5° L'antidotisme gardénal-strychnine est indiscutable, puisque le lapin, qui mourait foudroyé avec la strychnine seule, survit à la même quantité de strychnine à condition d'introduire, soit avant, soit en même temps, une quantité suffisante de gardénal.

6° L'expérience avec le lapin 2 B, qui reproduit la succession des faits rencontrés en clinique, c'est-à-dire d'abord intoxication par le gardénal, puis mise en jeu de la strychnine, ne nous a pas permis de retrouver les conclusions de Ide; le lapin ne s'est pas redressé immédiatement; au contraire, il a présenté des accidents strychniques et n'est redevenu normal que vingt-quatre heures après.

B. — *Expériences sur le chien.*

Notions préliminaires.

Dans cette seconde série d'expériences, nous avons choisi comme animal le chien et comme toxique un barbiturique dérivé de la malonylurée, spécialisé sous le nom de « Numal ».

Le Numal est, au point de vue chimique, l'acide allyl-isopropyl-barbiturique; il se présente sous forme de solution dosée à 10 centigrammes par cm^3; il est utilisé en injection intraveineuse.

Nous avons choisi le Numal, car cet anesthésique a été longuement étudié au point de vue expérimental; nous avons trouvé, en effet, une importante documentation dans la thèse de Fourneaux (Paris, 1926) : « Sur l'anesthésie chirurgicale des animaux domestiques par quelques dérivés de la malonylurée ».

Après une expérimentation portant sur plus d'une centaine de chiens, le Docteur Fourneaux est arrivé à déterminer les doses anesthésique et toxique du Numal, ces doses étant établies par rapport au poids.

Il est arrivé aux conclusions suivantes : « Le Numal, à la dose de 1/3 de cm^3 par kilo, donne une anesthésie excellente durant une dizaine d'heures; dose toxique, 3/4 de cm^3; dose mortelle, 1 cm^3 par kilo. »

Pour 12 chiens, où la dose de 1/2 cm^3 de Numal par kilo a été dépassée (dose variant entre 1/2 cm^3 et 1 cm^3), il y a eu dans tous les cas mort de l'animal, dans un délai variant entre quelques minutes et quelques heures (toujours moins de vingt-quatre heures).

Nous avons donc admis que la dose de Numal de 1 cm^3 par kilo est pour le chien une dose sûrement mortelle.

Partant de ce fait indiscutable, nous nous sommes demandé dans quelle mesure la strychnine permettrait d'augmenter

la tolérance du chien pour le Numal et nous avons cherché si l'injection de strychnine permettrait au chien de supporter des doses de Numal supérieures à 1/2 cm³ par kilo.

Technique expérimentale.

Nous avons injecté le Numal en nature, non dilué. Nous avons utilisé la voie intraveineuse (veine saphène externe), qui a le grand avantage de permettre des comparaisons exactes, le produit étant introduit en totalité dans l'organisme.

Pour les injections de strychnine, nous avons utilisé une solution de sulfate de strychnine au millième injectée, le plus souvent par voie sous-cutanée, rarement par voie intraveineuse.

Chien n° 1.

Poids, 5 kg. 300. Fox jeune.

Injection de 2 cm³ 6 de Numal (soit 1/2 cm³ par kilo) dans la veine saphène externe.

Au bout de cinq minutes, l'anesthésie est complète. Le chien reste profondément endormi pendant huit heures.

Sommeil profond; respiration régulière, aucun incident.

Réveil complet au bout de vingt-quatre heures, après avoir présenté quelques troubles de l'équilibre.

Survie normale.

Chien n° 2.

Poids, 11 kg. 900. Chien fox.

Numal injecté : 2 ampoules (6 cm³), soit à la dose de 1/2 cm³ par *kilo*.

L'injection est faite le 29 décembre 1933, à 15 h. 15. Voie intraveineuse (saphène externe).

L'injection est poussée facilement, en une fois, lentement (trois minutes) sans le moindre incident.

Pendant deux minutes, agitation. Le chien tourne sur lui-même,

puis il se couche sur le flanc et ses pattes sont animées d'un mouvement de pédalage, d'abord des quatre pattes, puis seulement des deux pattes avant.

Relâchement des sphincters.

Au bout de quinze minutes, le chien est endormi.

Sommeil calme sans dyspnée; 32 respirations à la minute. Pouls à 40.

15 h. 45 : Trente minutes après, le chien est complètement endormi.

Respiration régulière, 20 par minute.

Réflexes abolis.

16 h. 30 : Le chien vomit.

Respiration irrégulière. On note quelques pauses respiratoires.

On commence alors les injections de strychnine.

Solution de sulfate de strychnine au millième :

1/2 cm^3 intraveineux;
1/2 cm^3 sous-cutané.

Arrêt des vomissements. La respiration devient plus ample et plus régulière.

16 h. 50 : Injection intraveineuse de 2 cm^3 de sulfate de strychnine au millième.

Une minute après, secousses convulsives des pattes arrière.

Réflexes tendineux et musculaires extrêmement vifs.

Le moindre chôc des masses musculaires est suivi de crises convulsives généralisées pendant quelques secondes. (Il suffit de donner un choc à la table sur laquelle le chien est couché.)

17 h. 10 : Les secousses se reproduisent toujours, mais plus espacées.

A aucun moment, nous n'avons eu l'impression que le chien allait se réveiller.

Pouls, 120.

Respiration stertoreuse avec polypnée.

De 17 h. à 17 h. 40 : Rien à signaler.

Nous voulons essayer de réveiller le chien, et, malgré les secousses convulsives, nous continuons à injecter de la strychnine

Injections de 1 milligramme de strychnine sous-cutanée :

à 17 h. 40;
à 17 h. 45;
à 17 h. 50;
à 17 h. 55;
à 18 heures;
à 18 h. 5;
à 18 h. 10.

En une demi-heure exactement, nous avons injecté 7 cm³ de strychnine, soit 7 injections au rythme de 1 injection par cinq minutes.

Dès la reprise de la strychnine, les crises convulsives ont réapparu.

Après 7 injections, les crises sont de plus longue durée. Elles surviennent spontanément, très rapprochées.

Polypnée intense; tachycardie.

Aucun signe de réveil.

19 h. 30 : Le chien paraît très fatigué; il n'a plus de crise spontanée, mais, dès qu'on le touche, on en provoque une. On pense qu'il va mourir.

En dehors de la strychnine, il n'a été fait aucune autre injection : en particulier pas de toni-cardiaques ni d'injection de sérum physiologique.

30 *décembre* 1933. — Le chien est revu à 7 heures du matin. Il dort d'un sommeil calme. Respiration régulière. Aucune raideur.

12 heures : Chien couché sur le flanc. Mouvements de pédalage des quatre pattes, yeux ouverts. Réflexe cornéen positif. Il pousse quelques gémissements.

Boit avec avidité le contenu d'un grand bol rempli d'eau.

Aucune paralysie.

Le chien fait des efforts pour se relever, mais il ne peut se tenir sur ses pattes.

16 heures : Ne peut encore se tenir debout sur ses pattes.

Toutefois, le réveil est presque complet.

31 *décembre* 1933. — Le chien est réveillé. Pas de troubles de l'équilibre. Mange avec appétit.

Par la suite, survie normale.

Nota. — Le chien est sacrifié le 25 janvier par injection sous-cutanée de 1 centigramme de strychnine.

Mort en trois minutes après crise convulsive.

Commentaires.

Ce chien, qui avait reçu une dose de Numal de 1/2 cm³ par kilo, a supporté l'injection de 10 milligrammes de sulfate de strychnine (dont 2 mg. 5 par voie intraveineuse et 7 mg. 5 par voie sous-cutanée) injectés par dose fractionnée dans un délai d'une heure quarante, soit une dose de strychnine de 0 mg. 80 par kilo.

Or, si nous nous rapportons aux chiffres de Zunz dans son traité de pharmacodynamie spéciale, nous trouvons que la dose minima mortelle pour le chien est, par kilo d'animal, de :

0 mg. 2 à 0 mg. 5 par voie sous-cutanée;
0 mg. 2 à 0 mg. 3 par voie intraveineuse.

De cette observation, on peut tirer les remarques suivantes :

I. — Ce chien, qui avait reçu une dose anesthésique de Numal de 1/2 cm³ par kilo (dose toxique), a supporté une dose de strychnine près de deux fois supérieure à la dose minima mortelle sans mourir, bien qu'il ait présenté une intoxication strychnique grave.

II. — Dès les premières injections de strychnine intraveineuses pratiquées précocement après l'intoxication par le Numal (une heure après), on a atteint l'intoxication strychnique sans que le chien n'ait à aucun moment, donné quelques signes de réveil.

Donc on peut dépasser, chez un animal intoxiqué par un barbiturique, la dose antidotique de strychnine et arriver à une intoxication strychnique sans que l'animal se réveille.

III. — On est passé brutalement sans transition du sommeil profond aux convulsions strychniques, d'où danger d'utiliser pour la strychnine la voie intraveineuse, qui donne un apport trop brutal.

IV. — En somme, l'intoxication par le Numal a permis à ce chien de supporter une dose mortelle de strychnine, celle-ci ayant provoqué une intoxication strychnique. Mais l'injection de strychnine n'a pas hâté le réveil de l'animal. Il semble donc qu'on ne peut pas dire qu'il y ait eu *neutralisation*.

Chien n° 3.

Poids, 8 kilos.

5 janvier 1934. — Numal injecté : 8 cm³, soit une dose mortelle de 1 cm³ par kilo.

15 heures : Injection intraveineuse dans la saphène externe de 8 cm³ de Numal, poussée lentement sans incident. Le chien ne présente aucune réaction pendant la piqûre. Dès la fin de l'injection, l'animal est profondément endormi, véritablement foudroyé.

15 h. 15 : Sommeil très profond.

Tous les réflexes sont abolis.

16 respirations à la minute. Respiration très superficielle.

Pas de tachycardie.

15 h. 30 : Quelques pauses respiratoires. C'est à peine si on voit le chien respirer.

Injection sous-cutanée de 1 *milligramme de sulfate de strychnine*.

Cinq minutes après, respiration beaucoup plus ample et régulière.

15 h. 40 : Injection sous-cutanée de 1 milligramme de strychnine.

Aucune modification.

15 h. 50 : Injection sous-cutanée de 2 milligrammes de strychnine.

15 h. 55 : Injection sous-cutanée de 2 milligrammes de strychnine.

Cinq minutes après, apparition d'un réflexe très léger à la percussion des masses musculaires de la cuisse.

16 h. 5 : Injection sous-cutanée de 2 milligrammes de strychnine.

Réflexes revenus nettement. Sans vivacité.

16 h. 10 : Injection sous-cutanée de 2 milligrammes de strychnine.

Réflexes musculaires et tendineux *très vifs*.

Réflexe cornéen aboli.

16 h. 20 : Injection sous-cutanée de 1 milligramme de strychnine.

Le chien a reçu à ce moment-là (soit en une heure) 12 milligrammes de strychnine.

La respiration est ample et régulière.

Les réflexes sont extrêmement vifs.

La percussion du museau provoque une secousse généralisée, *mais pas de convulsion.*

Le chien ne présente aucun signe qui puisse faire prévoir un réveil prochain.

Devant cette hyperréflectivité, on décide de suspendre momentanément les injections de strychnine.

Pas de modification dans l'état du chien jusqu'à 17 h. 30. Le chien reste profondément endormi.

Réflexes toujours très vifs.

Injection sous-cutanée de 1 milligramme de strychnine :

à 17 h. 40;
à 18 heures;
à 18 h. 10;
à 18 h. 15;
à 18 h. 20;
à 18 h. 25;
à 18 h. 35;
à 18 h. 45;
à 19 heures;
à 19 h. 5;
à 19 h. 15;
à 19 h. 20;
à 19 h. 25.

De 17 h. 40 à 19 h. 25, soit en une heure trois quarts, le chien a reçu 13 milligrammes de strychnine.

19 h. 30 : On quitte le chien, qui est toujours profondément endormi.

En somme, depuis l'injection de Numal (dose mortelle), le chien a reçu en quatre heures 25 milligrammes de strychnine par voie sous-cutanée, soit environ six fois la dose minima mortelle, sans présenter à aucun moment de signe d'intoxication strychnique.

6 janvier 1934. — Le chien est revu à 8 h. 30 : Chien profondément endormi.

Respiration à 30 par minute.

Réflexes très faibles, presque nuls.

De 8 h. 40 à 9 h. 5 (soit en un quart d'heure), le chien reçoit 5 milligrammes de strychnine.

Dans les minutes qui suivent, réapparition des réflexes musculaires et tendineux *très vifs*.

On note quelques mouvements spontanés des pattes avant.

Réflexe cornéen aboli.

Le chien ne reçoit pas de strychnine entre 9 heures et 12 h. 30.

12 h. 30 : Sommeil profond.

Respiration à 40 par minute.

Réflexes vifs.

Injection sous-cutanée de *1 milligramme de strychnine*.

Le chien réagit un peu à la piqûre, pousse des gémissements plaintifs pendant l'injection. On laisse le chien, avec l'impression qu'il va bientôt se réveiller.

15 heures : A notre arrivée au laboratoire, le chien est dans un état qui nous paraît très grave.

Respiration irrégulière, très superficielle, avec des pauses (80 respirations à la minute).

Le chien asphyxie; on pense qu'il va mourir.

15 h. 5 : Injection sous-cutanée de 1/2 cm^3 d'une solution de sulfate de strychnine au *centième* (soit 5 mg. de strychnine). Pas de réaction.

15 h. 15 : On injecte un nouveau 1/2 cm³ de solution au centième, soit 5 mg. de sulfate de strychnine. La respiration devient plus ample, presque stertoreuse.

15 h. 20 : Un léger choc provoque une crise de secousses convulsives; puis crises se produisant spontanément.

15 h. 30 : Les crises convulsives, qui durent environ trente secondes, se succèdent très rapprochées.

La respiration est très rapide, mais profonde et régulière, sans pauses respiratoires entre les crises.

15 h. 45 : Les crises s'espacent.

Respiration, 60 à la minute.

16 heures : A partir de ce moment-là, le chien n'a plus de convulsions.

16 h. 30 : Sommeil profond.

Réflexes musculaires et tendineux vifs.

Réflexe cornéen positif.

Entre 16 h. 30 et 19 heures, le chien ne reçoit pas de strychnine.

Entre 19 heures et 19 h. 15, injection sous-cutanée de 3 milligrammes de strychnine (3 cm³ de la solution au millième).

Dans les minutes qui suivent, réapparition de l'hyperréflectivité.

Le chien remue spontanément la patte avant gauche.

En somme :

Au soir du 6 janvier, nous sommes à la vingt-huitième heure après l'injection d'une dose mortelle de Numal.

Le chien a reçu un total de 44 milligrammes de strychnine, soit :

25 milligrames pour le 5 janvier;
19 milligrammes pour la journée du 6 janvier.

Sur les 19 milligrammes du 6 janvier, 10 milligrammes ont été injectés en solution concentrée au centième.

Remarquons que c'est seulement après cet apport brutal de strychnine (1 centigramme de solution concentrée dans un temps très court de cinq minutes) que le chien a présenté des signes de strychnisme aigu (crises de convulsions géné-

ralisées) qui ont d'ailleurs rapidement régressé, si bien que quatre heures après il était possible de réinjecter 3 milligrammes de strychnine (au millième) sans provoquer de nouvelles convulsions.

7 janvier 1934. — A 7 heures du matin, le chien est encore profondément endormi. Couché sur le flanc.

Réflexes normaux.

On ne fait pas de strychnine.

12 h. 30 : Le chien est réveillé, il se tient sur les pattes et vient à notre rencontre dès que nous pénétrons dans le laboratoire. Troubles de l'équilibre très marqués. Démarche en zigzag avec chutes.

Le chien boit avec avidité et mange de bon appétit.

8 janvier. — Chien tout à fait normal.

Par la suite, survie normale.

Nota. — Chien sacrifié le 25 janvier par injection sous-cutanée de 2 centigrammes de sulfate de strychnine. Mort foudroyante.

Commentaires.

Cette observation est intéressante à divers points de vue :

1° Ce chien a reçu successivement une dose incontestablement mortelle de Numal et une dose de strychnine plusieurs fois supérieure à la dose mortelle, auxquelles il a parfaitement survécu. La dose totale de strychnine a été de 44 milligrammes, ce qui représente pour un chien de 8 kilos environ 10 fois la dose mortelle.

2° Cette expérience est tout à fait comparable à la clinique quant à la succession des faits : intoxication grave par un barbiturique traitée par des injections de strychnine.

Or, bien que le chien ait été traité très précocement après le début de son intoxication barbiturique, nous n'avons pu obtenir le réveil complet et rapide de l'animal.

3° La strychnine a permis à l'animal de supporter son

intoxication barbiturique en empêchant en particulier les troubles asphyxiques de se produire, alors que ceux-ci auraient certainement tué l'animal. (Voir les observations de Fourneaux.)

4° Le rythme auquel nous avons injecté la strychnine est des plus intéressants à suivre :

Le 5 janvier, le chien a reçu en quatre heures 25 milligrammes de strychnine par petites doses fractionnées et répétées (au plus 2 milligrammes en une fois).

Malgré cette dose considérable de strychnine, le chien n'a présenté aucun signe d'intoxication strychnique.

L'état du chien, le 5 janvier au soir, était excellent.

Pendant la nuit, le chien n'a pas reçu de strychnine et celle-ci a été reprise seulement le 6 janvier à 8 h. 30 du matin. A ce moment-là l'état du chien était nettement moins bon que la veille (respiration très superficielle, réflexes nuls).

Malgré la reprise de la strychnine en petite quantité pendant la matinée, à 15 heures, le 6 janvier, l'état du chien est des plus graves (asphyxie).

Cet état s'explique très bien si nous considérons que, depuis la veille au soir 19 h. 30, le chien n'a reçu en tout que 6 milligrammes de strychnine, quantité disproportionnée à celle de la veille. En effet, 25 milligrammes en quatre heures pour 6 milligrammes en dix-neuf heures.

Soulignons une autre erreur : le 6 janvier, à 15 heures, nous avons injecté en dix minutes 1 centigramme de strychnine en solution au centième. Cet apport brutal a provoqué immédiatement des accidents de strychnisme aigu, alors que jusque-là le chien avait parfaitement toléré une dose très considérable de strychnine, mais injectée par petites doses fractionnées.

5° Notons enfin que, entre le moment de la réapparition des réflexes chez le chien et l'hyperréflectivité intense presque convulsive, nous avons pu injecter 18 milligrammes de strychnine, dose tout à fait considérable pour le chien. Il semble donc que si le retour des réflexes tendineux est un

signe qui commande la prudence, on peut toutefois poursuivre la strychnine sans riquer d'arriver à l'intoxication, la période de transition étant suffisamment longue.

Chien n° 4.

Poids, 7 kg. 500. Fox jeune.

Dôse de Numal injectée : 5 ampoules, soit 15 cm³ (2 cm³ par kilo).

Injection intraveineuse poussée lentement dans la veine saphène externe.

Pendant l'injection, rien à signaler : ni cris, ni agitation.

Le chien meurt, asphyxié, une minute après la fin de l'injection, malgré la respiration artificielle.

Chien n° 5.

Poids, 10 kg. 500.

Dose de Numal injectée : 7 ampoules, soit 21 cm³ (2 cm³ par kilo d'animal).

On commence d'abord par injecter dans la saphène externe la moitié de la dose de Numal. Pas d'incident.

Dès la fin de l'injection, l'animal est profondément endormi.

Respiration lente et régulière.

On injecte alors sous la peau du flanc 1 centigramme de strychnine en solution concentrée (au centième).

Au bout de deux à trois minutes, réflexes très vifs. Pas de convulsions.

Cinq minutes après, on injecte les 10 cm³ restant de Numal par voie intraveineuse.

Pendant la durée de cette nouvelle injection, la respiration devient très superficielle et irrégulière.

On fait injecter sous la peau 2 milligrammes de strychnine, tandis qu'on finit de pousser l'injection.

A la fin, respiration très irrégulière; le chien meurt d'asphyxie en deux minutes, malgré de nouvelles injections de strychnine.

Chien n° 6.

Poids, 17 kilos.

Injection de Numal et strychnine *mélangés « in vitro »* :

Numal : 34 cm³, soit 2 cm³ par kilo;

Strychnine : 1 centigramme en solution concentrée (au centième.

On commence à injecter le mélange par voie intraveineuse.

Dès le huitième centimètre cube, le chien présente une crise convulsive qui oblige de suspendre momentanément l'injection.

La crise ayant cessé, on finit d'injecter le mélange restant.

Pas de nouvelle crise, mais le chien meurt asphyxié une minute après la fin de l'injection.

En somme, à la dose de 2 cm³ par kilo d'animal, le Numal provoque la mort quasi instantanée du chien, sans que l'on ait le temps d'injecter de strychnine, c'est pourquoi nous avons essayé d'injecter Numal et strychnine en même temps :

a) par des voies différentes;

b) par mélange *in vitro*.

Dans l'un ni l'autre cas, le chien n'a pu survivre à cette dose de 2 cm³ de Numal par kilo (4 fois la dose toxique d'après Fourneaux), la mort se produisant rapidement par troubles bulbaires et asphyxie malgré la strychnine.

Il semble donc : que si la strychnine a un rôle *antidotique indiscutable* par action physiologique inverse de celle des barbituriques, il existe toutefois des cas où la dose toxique du barbiturique est tellement considérable que la strychnine se montre inefficace.

Résultats et commentaires des expériences sur le chien.

Nous nous sommes proposé, dans notre expérimentation sur le chien, de rechercher dans quelle mesure la strychnine permet de reculer la dose mortelle connue d'un barbiturique.

Grâce aux nombreuses expériences de Fourneaux sur le

chien, on peut considérer que, pour cet animal, le Numal (acide allylisopropylbarbiturique) est toxique à la dose de 1/2 cm³ par kilo, toujours mortel à la dose de 1 cm³ par kilo (le toxique étant injecté par voie intraveineuse).

Nos expériences nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1° La strychnine permet de faire supporter au chien avec une survie normale les injections de Numal à dose toxique et à dose mortelle.

2° La strychnine ne nous a pas permis de reculer à volonté la dose mortelle de Numal, nos chiens injectés avec une dose de 2 cm³ par kilo (soit 4 fois la dose toxique) sont morts rapidement, malgré la mise en œuvre du traitement strychnique.

Donc, si la strychnine a bien un rôle d'antidote vis-à-vis du Numal, cet antidotisme n'est pas illimité, et il existe une dose de Numal au-dessus de laquelle la strychnine reste sans effet, le chien en expérience mourant rapidement de troubles bulbaires.

3° Pour la façon d'injecter la strychnine, il faut souligner le danger des injections intraveineuses qui apportent des doses massives trop brutales et provoquent des accidents de strychnisme aigu; alors que, injectée à doses fractionnées et répétées, la quantité totale de strychnine peut être considérable sans que l'animal présente le moindre accident.

4° Nous n'avons jamais obtenu avec nos chiens intoxiqués par le Numal, et malgré la précocité de la strychnothérapie, le réveil rapide et complet signalé par Ide dans ses observations; bien au contraire, nous sommes arrivé souvent aux accidents strychniques sans que le chien ait présenté le moindre signe de réveil et nous avons assisté pour presque tous nos chiens à l'évolution d'une intoxication strychnique surajoutée à l'intoxication barbiturique.

Nous arrivons, en somme, aux mêmes conclusions que pour les expériences sur le lapin, et nous avons vu que nos observations cliniques nous conduisent également aux mêmes résultats.

IV

HYPOTHESES RELATIVES AU MECANISME DE L'ACTION DE LA STRYCHNINE DANS LES INTOXICATIONS BARBITURIQUES

Les phénomènes cliniques et les recherches expérimentales permettent-ils d'expliquer l'action favorable de la strychnine dans les intoxications barbituriques?

Trois systèmes d'interprétations se présentent à l'esprit : l'antagonisme, la phylaxie, l'antidotisme.

A. — *Antagonisme.*

D'après Zunz, on dit qu'il y a antagonisme lorsque les effets nocifs d'un premier médicament ou toxique sont combattus par un deuxième médicament ou toxique qui exerce une action inverse sur le même appareil ou tissu.

Dans les intoxications barbituriques, les sujets intoxiqués meurent d'asphyxie par paralysie de leurs centres respiratoires bulbaires et de collapsus cardiaque.

La strychnine agit-elle en excitant les centres respiratoires déprimés et en relevant le tonus cardiaque, assurant ainsi ces mécanismes indispensables à la vie jusqu'à ce que le toxique ait été éliminé?

Nous n'avons jamais observé de modifications de l'effondrement de la pression artérielle par suite de l'injection de fortes doses de strychnine chez les sujets intoxiqués. La strychnine semble avoir un effet nul sur le collapsus cardio-vasculaire dans les intoxications barbituriques.

Par contre, nous avons toujours observé, tant sur les ma-

lades que chez les animaux, une action favorable de la strychnine sur la dépression des centres respiratoires.

Après les injections de strychnine, la respiration rapide, superficielle, irrégulière, se ralentissait et augmentait d'amplitude.

Il y a donc un certain antagonisme de la strychnine et des barbituriques au point de vue de leur action sur les centres respiratoires.

B. — *Phylaxie.*

S'agit-il d'un phénomène de phylaxie ?

On sait que la phylaxie, phénomène étudié par Billard, consiste essentiellement dans le fait que certaines substances imprègnent le système nerveux, empêchant ainsi les substances neurotropes de se fixer en la place appartenant au premier occupant.

C'est ainsi, par exemple, que la phylaxie explique l'action de protection de la spartéine contre le venin de vipère.

La strychnine a-t-elle une action phylactisante, empêchant la fixation des barbituriques sur les centres nerveux ?

D'après ce que nous avons déjà exposé, il semble que l'imprégnation des centres nerveux par les barbituriques s'effectue en plusieurs temps et comme par vagues successives qui proviennent du toxique initialement fixé sur le foie et dans le sang. Ne peut-on admettre que les injections de strychnine agissent par phylaxie, se fixant sur le névraxe, empêchant ainsi les vagues de barbiturique cédées peu à peu par le foie et le sang de venir imprégner les centres nerveux déjà teints en quelque sorte par la strychnine ?

Mais, dans la phylaxie, il n'y a pas neutralisation du toxique par la substance phylactisante, cette dernière créant seulement un état momentané de résistance de l'organisme en imprégnant les lipoïdes des centres nerveux. S'il y a protection phylactique par la strychnine, celle-ci, pour agir, doit venir en quelque sorte saturer les éléments nerveux

pour empêcher la fixation ultérieure du barbiturique. Comme elle est utilisée à doses plusieurs fois mortelles, on devrait avoir des accidents de strychnisme se terminant par la mort, ce qui est contraire à la clinique et aux expériences.

La protection par la strychnine dans les intoxications barbituriques ne peut donc être expliquée à la lumière de nos connaissances sur la phylaxie.

C. — *Antidotisme.*

La strychnine est-elle un antidote des barbituriques ?

Avec Zunz, on dit qu'il y a antidotisme lorsqu'une substance, l'antidote, s'oppose à l'éclosion de phénomènes pharmacologiques non désirés ou de phénomènes toxiques en empêchant l'arrivée des composés nocifs à leur lieu d'action élective et en modifiant leur structure chimique.

Nous avons vu qu'il y avait certainement un certain degré d'antagonisme barbiturates et strychnine, au moins au point de vue de leur action sur les centres respiratoires.

Mais s'il n'y avait qu'un simple antagonisme, lorsqu'on injecte le mélange préparé *in vitro* : strychnine à dose mortelle + gardénal, la vitesse de diffusion de la strychnine étant supérieure à celle du gardénal, l'animal devrait toujours mourir d'accidents strychniques, le gardénal n'ayant pas le temps d'agir et d'exercer son influence contraire; or, ceci est contraire à l'expérience.

Il y a donc réaction réciproque entre le barbiturate et la strychnine, l'état des deux substances a été modifié; il y a antidotisme.

Quel est le mécanisme de l'antidotisme ?

On sait, depuis Hans Meyer et Overtone, que, pour déterminer la narcose, un corps doit être à la fois soluble dans l'eau pour pouvoir être transporté dans les liquides de l'organisme et soluble dans les lipoïdes pour pouvoir se fixer sur les cellules nerveuses, il existe alors un coefficient de

partage entré l'eau et les matières grasses du type lécithines, qui constituent en majeure partie les éléments nerveux.

La question qui se pose d'elle-même est de savoir si la strychnine fait varier ce coefficient de partage de la solubilité des barbiturates, ce qui revient à se demander si la strychnine empêche la fixation des barbiturates dans les lipoïdes.

Des recherches ont été faites qui seront exposées ultérieurement et feront l'objet d'un article en collaboration avec M. le Docteur Massière, aboutissant aux conclusions suivantes :

La strychnine n'empêche pas la fixation du gardénal sur les lipoïdes, elle ne modifie pas le coefficient de partage du gardénal, bien au contraire, elle semble presque rendre plus facile la solution du gardénal dans les lipoïdes.

Il faut chercher une autre explication de l'antidotisme : barbiturates, strychnine.

La neutralisation gardénal-strychnine est-elle comparable à la neutralisation d'un acide par une base, conformément à la loi des proportions définies, en d'autres termes a-t-on affaire à un phénomène de combinaison chimique définie ?

S'il en était ainsi, et si on voulait représenter graphiquement la neutralisation strychnine-gardénal, on aurait la courbe suivante :

Soit en Ox les quantités de strychnine ajoutées, soit en Oy les quantités de gardénal libre.

Au début, il y a beaucoup de gardénal Oa et pas de strychnine.

Puis, au fur et à mesure que l'on ajoute la strychnine, l'ordonnée qui représente le gardénal décroît régulièrement et finalement se confond avec Oy, devient nulle, il n'y a plus alors de gardénal libre dans le mélange.

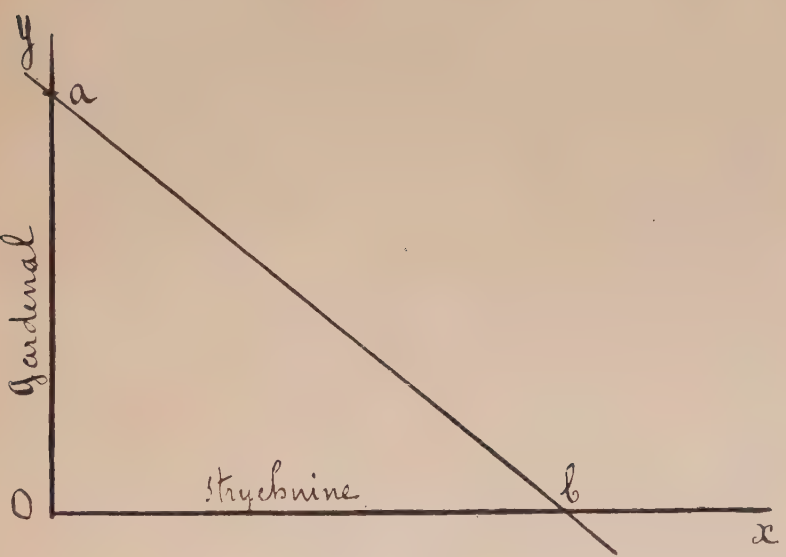
Le phénomène serait représenté par la droite ab.

La neutralisation se ferait molécule par molécule, on pourrait alors réaliser des mélanges neutres dont l'effet serait nul.

Il n'en est pas ainsi, nous avons vu, en effet, qu'il ne nous

a pas été possible de neutraliser exactement *in vitro* des mélanges gardénal-strychnine, de faibles variations dans la concentration des deux substances faisant apparaître soit du strychnisme, soit du barbiturisme.

Donc, le mélange se comporte toujours comme s'il possédait un effet atténué, mais jamais nul.



D'autre part, l'expérience montre qu'à partir d'une certaine dose de gardénal, on peut ajouter des quantités presque illimitées de strychnine sans obtenir de protection.

Dès lors, si l'on veut une représentation graphique du phénomène de neutralisation strychnine-gardénal, on obtient la courbe qui suit :

Elle s'approche de l'axe Ox indéfiniment sans l'atteindre, le mélange garde une certaine toxicité; il y a une limite à partir de laquelle la strychnine n'agit plus, la réaction n'obéit pas à la loi des proportions définies.

Si l'on considère cette courbe représentative de la neutralisation strychnine-gardénal, on constate que c'est la courbe des phénomènes d'adsorption.

On sait qu'il s'agit en pareil cas d'un véritable collage des molécules entre elles, c'est un phénomène superficiel distinct des phénomènes d'absorption dans lesquels les molécules pénètrent les unes dans les autres.

On peut supposer que l'adsorption, le collage, s'effectue entre des ions.

Le sulfate de strychnine est un électrolyte dissociable en

un anion SO^4 et un cation qui est la molécule organique de l'alcaloïde.

La toxicité est due au cation, ce qui a été démontré par l'expérience de Leduc.

Les barbituriques sont des composés acides, par conséquent susceptibles de se dissocier.

On sait que, dans un système dissocié où les ions sont les supports de la propriété pharmacologique, si l'on vient à faire varier les quantités d'ions libres, on fait du même coup varier l'intensité de l'action pharmacologique (Vlès).

C'est cette interprétation de la neutralisation barbiturique strychnine qui est conforme à l'expérience.

Il est remarquable d'observer que la neutralisation gardénal-strychnine par adsorption rejoint la théorie générale de Bordet sur les phénomènes d'immunité.

Pour Bordet, dans un mélange de toxine et d'antitoxine, il y a une union en proportion variable par adsorption.

Il n'y a pas neutralisation d'une unité de toxine par une unité d'antitoxine; si on met en présence une unité d'antitoxine et 10 unités de toxine, il n'y a pas neuf unités de toxine restantes, mais l'unité d'antitoxine semble s'être répartie par adsorption sur les 10 unités de toxine qui sont ainsi atténuées.

Un mélange toxine-antitoxine n'est donc jamais strictement neutre, mais il manifeste toujours une certaine toxicité.

C'est également ce que nous avons observé en cherchant à neutraliser *in vitro* le gardénal par la strychnine.

Ce mécanisme d'adsorption, qui montre la persistance d'une toxicité relative du mélange, strychnine et gardénal, permet aussi de comprendre, si on considère l'allure de la courbe, pourquoi on a des échecs à partir d'une certaine dose de gardénal, on peut ajouter de la strychnine en quantité quelconque, l'ensemble conserve toujours une toxicité suffisante pour entraîner la mort.

CONCLUSION

CONDUITE A TENIR EN PRESENCE D'UNE INTOXICATION BARBITURIQUE

I. — La strychnine peut être considérée comme l'antidote des intoxications barbituriques. Cet antidotisme est largement démontré par la clinique et par l'expérimentation sur l'animal.

II. — Il semble bien établi par l'expérimentation et par la clinique que cet antidotisme n'est pas illimité. Une dose quelconque de barbiturique introduite dans l'organisme ne sera pas toujours combattue avec succès par la strychnine, même à des doses considérables.

Pour le chien, à qui nous avons injecté un barbiturique (le Numal), dont nous connaissions la dose mortelle par kilo, nous avons vu qu'à partir d'une certaine dose de barbiturique (2 cm^3 de Numal par kilo, soit deux fois la dose mortelle), la strychnine en injection n'empêche pas l'action mortelle du barbiturique.

Il y a donc une limite, un seuil, à partir duquel la strychnine, même à dose convulsivante chez l'animal comateux, ne neutralise pas le barbiturique.

De même chez l'homme, il existe pour chaque individu une dose limite, impossible à déterminer à l'avance, au-dessus de laquelle, malgré un traitement strychnique intensif correctement appliqué, on ne peut empêcher la mort de se produire.

III. — Pas plus chez l'animal en expérience que chez l'homme intoxiqué par de fortes doses de barbituriques, nous n'avons obtenu le réveil instantané dès le premier centigramme de strychnine injecté, comme le disait Ide. Nous n'avons eu ce résultat véritablement merveilleux que pour une seule de nos malades (Obs. XI), mais il faut bien dire qu'il s'agissait d'une intoxication légère par une faible dose de barbiturique.

IV. — Nos expériences sur le lapin ont eu pour but de rechercher si on pouvait neutraliser réciproquement *in vitro* du gardénal par la strychnine, de telle façon que le mélange soit inactif.

Nous avons vu que cette neutralisation était impossible à réaliser.

En considérant, d'autre part, les réactions provoquées par les injections de strychnine chez nos intoxiqués par les barbituriques, nous sommes arrivé aux conclusions suivantes, relatives au mécanisme de l'action de la strychnine :

Des trois hypothèses envisagées : antagonisme, phylaxie, antidotisme, nous avons retenu pour une certaine part l'action par antagonisme.

Eliminant complètement la phylaxie, nous considérons que le principal mécanisme d'action est l'antidotisme, non pas par neutralisation chimique, mais par phénomène d'adsorption.

C'est cette interprétation qui est la seule conforme à l'expérience. Il est intéressant de noter que le processus de neutralisation des barbituriques par la strychnine, faisant intervenir le mécanisme des phénomènes d'adsorption, rejoint la théorie générale de Bordet sur l'immunité.

V. — Il est impossible d'établir une règle précise pour administrer la strychnine, le rythme à donner aux injections et les doses à injecter étant essentiellement variables suivant chaque individu.

Toutefois, le traitement par la strychnine des intoxications barbituriques doit tenir compte des deux règles suivantes :

1° La strychnine doit être injectée en solution concentrée au centième, mais par doses fractionnées; l'apport, qui ne doit jamais être brutal, doit réaliser, au contraire, une imprégnation continue;

2° Cette imprégnation continue doit être poursuivie jusqu'au réveil complet, mais, pour cela, il faut éviter les injections systématiques, qui risqueraient d'entraîner des doses de strychnine inutiles; c'est en surveillant attentivement les diverses réactions du malade (retour des réflexes en particulier), que l'on devra se baser pour établir la conduite à tenir.

A notre avis, on peut essayer de schématiser le traitement de la façon suivante :

En présence d'une intoxication grave (coma profond), on peut utiliser d'emblée la voie intraveineuse, mais seulement pour les premiers centigrammes. Puis, dès qu'il commence à se dessiner une réaction, injecter la strychnine sous-cutanée de demi-heure en demi-heure par exemple, ou en injections plus rapprochées, suivant l'état du malade, jusqu'au retour des réflexes rotuliens.

A partir de ce moment, la prudence s'impose; il faut espacer les injections et ne plus faire la strychnine qu'à la demande, en tenant compte surtout de l'état de la respiration. Ne cesser complètement la strychnine qu'après réveil complet.

Dans les intoxications légères (torpeur peu accentuée), ne pas se presser pour commencer la strychnine; si son emploi devient nécessaire, proscrire absolument la voie intraveineuse, faire les injections sous-cutanées, espacées, à la dose de un centigramme chaque fois.

Bien entendu, nous ne prétendons pas que la strychnine doive être le seul médicament utilisé; il faudra employer des

toni-cardiaques (surtout adrénaline, coramine et camphre) et utiliser les inhalations de carbogène.

Nous pensons que dans tous les cas graves la strychnine doit être employée, en ne craignant pas d'atteindre des doses considérables, si cela est nécessaire, les accidents strychniques devant être absolument évités si l'on conduit le traitement de la façon prudente que nous venons d'indiquer.

Ainsi, nous avons la certitude que nous rendrons service à la plupart des intoxiqués et si, malgré nos efforts, nous aboutissons à un échec, nous serons en droit d'affirmer que le malade était au-dessus des ressources de toute thérapeutique.

En terminant, nous ne dirons pas, comme le Professeur Ide, qu'à l'heure actuelle « il ne doit plus mourir de « suici- » dants » par les barbituriques », mais nous pensons qu'on ne doit plus laisser mourir ces intoxiqués sans avoir essayé la strychnothérapie.

Vu : *Le Doyen*,
P. MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. CARLES.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 octobre 1934.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

G. Carrière et Claude Huriez. — Le barbiturisme aigu. Lille, 1934.

Charles Flandin, François Joly et Jean Bernard. — L'intoxication par les somnifères. G. Doin et Cie, édit., Paris.

Nous renvoyons le lecteur à ces deux ouvrages, qui contiennent une abondante bibliographie de la question.

18.727.— Bordeaux, Imprimerie-Librairie de l'Université, 6, pl. St-Christoly. — 1934.